

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Determinantes de malnutrición en pacientes en  
hemodiálisis: efecto de la suplementación proteica oral  
intradiálisis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**María Gabriela Cobo Jaramillo**

DIRECTORES

**Paloma Gallar Ruiz**  
**Alberto Tejedor Jorge**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**DETERMINANTES DE MALNUTRICIÓN EN PACIENTES  
EN HEMODIÁLISIS: EFECTO DE LA  
SUPLEMENTACIÓN PROTEICA ORAL INTRADIÁLISIS**

**MARÍA GABRIELA COBO JARAMILLO**

**MADRID**

**2016**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMEDICAS**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**DETERMINANTES DE MALNUTRICIÓN EN PACIENTES EN  
HEMODIÁLISIS: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN  
PROTEICA ORAL INTRADIÁLISIS**

**MARÍA GABRIELA COBO JARAMILLO**

**DIRECTORES: DRA. PALOMA GALLAR RUIZ**

**DR. ALBERTO TEJEDOR JORGE**

**MADRID**

**2016**

*A mi ABUELO CARLOS,  
quién con su ejemplo me inspiró el  
amor por la Medicina.*

*Y a MIS PADRES,  
quienes con amor siempre me han  
apoyado e impulsado a seguir mis sueños.*



## AGRADECIMIENTOS

*“Considero más valiente al que conquista sus deseos que al que conquista a sus enemigos, ya que la victoria más dura es la victoria sobre uno mismo” Aristóteles*

El camino recorrido en esta Tesis Doctoral ha sido largo y lleno de experiencias. En estos agradecimientos quisiera dejar plasmado mi aprecio y reconocimiento a todas las personas que han caminado conmigo en esta etapa.

En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis Dr. Alberto Tejedor y Dra. Paloma Gallar, ya que sin ustedes esto no hubiera sido posible. Gracias por su apoyo y por día a día transmitirme sus conocimientos con entusiasmo.

Mi agradecimiento al Servicio de Nefrología del Hospital Severo Ochoa por abrirme las puertas y enseñarme con cariño el arte que supone el cuidado de los enfermos renales. Un agradecimiento especial para Paloma, quién desde el primer momento estimuló mi curiosidad científica y me apoyó en la realización de los diferentes proyectos, esta tesis es gracias a ti. Especial mención a Cristina por su amistad y por su ayuda incondicional. Gracias también a Concha por su ayuda con las determinaciones de laboratorio. A Magdalena también un sincero reconocimiento, gracias por creer en este proyecto y por tu ayuda invaluable en el desarrollo del mismo.

Un especial agradecimiento a todo el personal de Baxter Novum del Instituto Karolinska, de forma particular al Profesor Bengt Lindholm, Dr. Juan Jesús Carrero y Dr. Abdul Rashid Qureshi. Gracias por acogerme en esta etapa y compartir conmigo sus conocimientos.

A mis amigas Danitza, Daniela y Gaby por su amistad sincera a pesar del tiempo y la distancia. Mi agradecimiento también a Laura, Nagore, Silvia, Nuria y Gema por su amistad y por hacer que estar en Madrid se sienta como estar en casa.

A Anna, Lauro, Alessandro, Juliana, Rute, Jia y Hong, por su amistad y los buenos momentos compartidos en una etapa muy bonita de este doctorado. Mi reconocimiento

especial para Anna; gracias por tu amistad incondicional en los buenos y malos momentos, tienes un lugar muy especial en mi corazón.

A Nikos por su amor infinito, su apoyo constante y su paciencia. Gracias por animarme a seguir caminando cuando pensaba que ya no quedaban fuerzas. Gracias por estar a mi lado y hacerme feliz.

A mi familia, el pilar de mi vida, mi fortaleza y lo más valioso que tengo. Mi agradecimiento especial a mis abuelos que con su amor infinito y su ejemplo han dejado una huella imborrable en mí. A mis hermanos, Martín y Maripaz, por su cariño y su apoyo a pesar de la distancia. Y a mis padres, por estar conmigo en cada momento, por su amor y apoyo incondicional, y por enseñarme que ningún proyecto es inalcanzable si se tiene la voluntad de lograrlo. A todos ustedes gracias por creer en mí y alentarme a perseguir mis sueños, por celebrar mis triunfos y consolarme en los fracasos. Les quiero con todo mi corazón.

Y a todos aquellos que sin ser nombrados han contribuido de una u otra manera para que este proyecto se realice y llegue a su fin.

Muchas gracias.

**ABREVIATURAS**

AA: Aminoácidos  
ACT: Agua corporal total  
AUC: Área bajo la curva  
BCM: Body composition monitor  
BIA: Bioimpedancia eléctrica  
CV: Cardiovascular  
CVC: Catéter venoso central  
ECV: Enfermedad cardiovascular  
DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension  
DE: Desviación estándar  
DEXA: Absorciometría dual de rayos X  
DM: Diabetes Mellitus  
DOPPS: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study  
DPE: Desgaste proteico energético  
ECV: Enfermedad cardiovascular  
ECW: Agua extracelular  
EEPA: Gasto de energía por actividad física  
EI: Estado inflamatorio  
EN: Estado nutricional  
EPO: Agentes estimulantes de la eritropoyesis  
ERC: Enfermedad renal crónica  
ERT: Enfermedad renal terminal  
FAV: Fístula arterio-venosa  
FG: Filtrado glomerular  
FRR: Función renal residual  
FT3: Triyodotironina libre  
GC: Grupo control  
GN: Grupo intervención  
HD: Hemodiálisis  
HR: Cociente de riesgo  
ICC: Insuficiencia cardíaca crónica  
ICW: Agua intracelular  
IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1  
IL: Interleuquina  
IMC: Índice de masa corporal  
IMG: Índice de masa grasa  
IMM: Índice de masa magra  
ISRNM: Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo  
MCT: Masa celular total  
MG: Masa grasa  
MIS: Escala de malnutrición inflamación  
MM: Masa magra  
nPCR: Normalized protein catabolic rate  
NPID: Nutrición parenteral intradiálisis



nPNA: Normalized protein nitrogen appearance  
PAN: Proceso de atención nutricional  
PCR: Proteína C reactiva  
PD: Diálisis peritoneal  
PDP: Prescripción diaria de fósforo  
PEW: Protein–energy wasting  
Phi50: Ángulo de fase  
REE: Gasto energético de reposo  
ROC: Característica Operativa del Receptor  
SEN: Sociedad Española de Nefrología  
SH: Sobrehidratación  
SNO: Suplementos nutricionales orales  
T3: Triyodotironina total  
TAD: Tensión arterial diastólica  
TAS: Tensión arterial sistólica  
TEE: Gasto energético total  
TNF: Factor de necrosis tumoral  
TSH: Hormona estimulante de la tiroides  
TTR: Transtirretina  
TX: Trasplante renal  
VGS: Valoración global subjetiva  
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

<b>1 RESUMEN (Español e Inglés).....</b>	<b>1</b>
<b>2 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Prevalencia de la malnutrición y sus implicaciones clínicas en pacientes en hemodiálisis. ....</b>	<b>9</b>
<b>2.2. Fisiopatología subyacente al mecanismo de la malnutrición en pacientes en hemodiálisis. ....</b>	<b>16</b>
2.2.1. Ingesta proteica y calórica disminuida. ....	17
2.2.2. Hipermetabolismo ....	25
2.2.3. Acidosis metabólica.....	28
2.2.4. Comorbilidades y estilo de vida ....	28
2.2.5. Consideraciones específicas de la técnica de diálisis ....	29
<b>2.3. Marcadores nutricionales en la enfermedad renal crónica .....</b>	<b>31</b>
2.3.1. Parámetros bioquímicos ....	32
2.3.2 Evaluación de la composición corporal.....	36
2.3.3 Sistemas de puntuación nutricional .....	40
<b>2.4 Intervenciones nutricionales en pacientes en hemodiálisis .....</b>	<b>41</b>
2.4.1 Aspectos generales ....	41
2.4.2 Consejo dietético ....	42
2.4.3 Suplementos nutricionales orales ....	43
2.4.4 Suplementación oral intradiálisis ....	43
2.4.5 Nutrición parenteral intradiálisis ....	50
2.4.6 Otras intervenciones ....	52
<b>3 JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>54</b>
<b>4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>55</b>
<b>5 MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>57</b>
<b>5.1 Diseño del estudio .....</b>	<b>57</b>
<b>5.2 Participantes.....</b>	<b>57</b>
<b>5.3 Configuración del estudio .....</b>	<b>58</b>
<b>5.4 Intervención .....</b>	<b>58</b>

5.5 Criterios de valoración final .....	59
5.6 Tamaño de la muestra .....	62
5.7 Aleatorización .....	62
5.8 Enmascaramiento .....	62
5.9 Análisis estadístico .....	63
5.10 Financiación .....	64
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>65</b>
6.1 Características de la población.....	65
6.2 Análisis de la variable principal: Prealbúmina .....	69
6.3 Análisis de las variables secundarias: Parámetros bioquímicos y de composición corporal. ....	79
6.4 Efectos adversos y cumplimiento de la intervención .....	92
6.5 Análisis de supervivencia .....	93
<b>7 DISCUSIÓN .....</b>	<b>96</b>
<b>8 CONCLUSIONES .....</b>	<b>108</b>
<b>9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>109</b>
<b>10 ANEXOS.....</b>	<b>121</b>

## **1 RESUMEN**

### **DETERMINANTES DE MALNUTRICIÓN EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS: EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN PROTEICA ORAL INTRADIÁLISIS**

#### **Introducción**

La malnutrición es una de las complicaciones frecuentemente observadas en pacientes en diálisis con una prevalencia que oscila entre el 18 y 75% según diferentes estudios; y que se ha asociado con pobres resultados clínicos, entre ellos, una mayor mortalidad. Sus causas son múltiples y están relacionadas principalmente con la disminución de la ingesta, las condiciones comórbidas, así como por el procedimiento de diálisis en sí. La influencia del procedimiento de diálisis en el estado nutricional de los pacientes se ejerce principalmente por una alteración en el metabolismo de las proteínas: debido no sólo a la pérdida de nutrientes en el líquido de diálisis, sino también a un aumento en la degradación y una disminución en la síntesis proteica. En los últimos años se han propuesto diferentes medidas terapéuticas con el objetivo de mejorar el estado nutricional de estos pacientes; entre ellas, la administración de suplementos nutricionales orales intradiálisis se ha planteado como una estrategia válida e interesante. El fundamento que avala esta intervención se centra en que además de ser una fuente adicional de nutrientes, el administrar estos suplementos durante la diálisis generaría un incremento en los niveles de aminoácidos plasmáticos que ayudaría a prevenir el catabolismo muscular generado durante la misma. Además este tipo de intervención al ser controlada por el personal de las unidades de diálisis asegura la adherencia a la misma.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar si la suplementación proteica oral intradiálisis consigue una mejora en el estado nutricional, determinado por el incremento en los niveles de prealbúmina, en los pacientes en hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa. Como objetivos secundarios, buscamos evaluar si la intervención propuesta induce cambios en los distintos parámetros inflamatorios, nutricionales y de

composición corporal. Y finalmente, analizamos si la suplementación proteica oral intradiálisis tiene efecto sobre la supervivencia en nuestra cohorte.

### **Metodología**

Se realizó un ensayo clínico experimental de no inferioridad en la unidad de hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Severo Ochoa. El estudio fue diseñado de tipo abierto, controlado en dos grupos paralelos, usando una aleatorización 1:1 teniendo en cuenta el nivel de prealbúmina ideal (30mg/dL). Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes mayores de 18 años, en HD durante al menos 3 meses, que aceptaron participar en el estudio. Aquellos pacientes con valores aberrantes de prealbúmina (<10 o >40mg/dL), procesos activos que condicionen mayor desgaste nutricional que el propio de la ERC o alteraciones funcionales del tracto gastrointestinal, fueron excluidos.

Los pacientes asignados al grupo de intervención nutricional recibieron además del desayuno o merienda habitual, 20 gr de proteína entera (Proteplus NM®) disuelta en el café durante 24 semanas. El sobre de suplemento nutricional fue provisto por el personal de enfermería a cada paciente incluido en el grupo de intervención en cada sesión de hemodiálisis, y el cumplimiento del mismo fue registrado. Los pacientes en el grupo control recibieron únicamente su desayuno o merienda habitual.

Se evaluaron marcados bioquímicos nutricionales e inflamatorios. El nivel sérico de prealbúmina fue la variable principal y fue determinada mediante inmunoturbidimetría. La evaluación de la composición corporal se realizó mediante bioimpedancia eléctrica (Body Composition Monitor, BCM, Fresenius Medical Care®). La mortalidad fue evaluada tras 12 meses de seguimiento.

### **Resultados**

Entre los 70 pacientes incluidos la edad media fue de  $64 \pm 13$  años. El sesenta y seis por ciento de los pacientes fueron hombres, el 44% tenía una historia de Diabetes Mellitus y el 50% de enfermedad cardiovascular. No hubo diferencias entre los grupos en términos de edad, sexo, comorbilidades ó técnica de diálisis; tampoco en los parámetros

bioquímicos ni de composición corporal. El 80% de los pacientes presentó niveles de prealbúmina por debajo de 30 mg/dL, siendo el nivel medio de prealbúmina de  $25.2 \pm 5.4$  mg/dL, sin diferencias entre los grupos de estudio. Tras 24 semanas de seguimiento, el grupo intervención no mostró variación significativa en los niveles de prealbúmina sérica ( $25.0 \pm 5.5$  versus  $24.1 \pm 4.6$  mg/dL,  $p=0.6$ ) mientras que en el grupo control los niveles de prealbúmina sérica cayeron significativamente ( $25.4 \pm 5.3$  versus  $23.5 \pm 4.3$  mg/dL,  $p=0.01$ ). La variación media de prealbúmina en el total de la población fue de  $-1.50 \pm 5.10$  mg/dL, encontrándose una correlación negativa con el nivel de prealbúmina basal ( $\rho = -0.61$ ,  $p < 0.001$ ) y una correlación positiva con la PCR basal ( $\rho = 0.25$ ,  $p = 0.07$ ). En un modelo de regresión lineal se confirmó que fueron los niveles de prealbúmina basal ( $\text{Beta} = -0.64$ ,  $p < 0.001$ ), pero no la edad, grupo de estudio, comorbilidades o estado inflamatorio, los principales determinantes de la variación de los niveles de prealbúmina; con una capacidad predictiva del modelo del 70%. En el análisis estratificado se evidenció que el efecto de la intervención fue diferente en función del estado nutricional e inflamatorio basal, siendo los pacientes malnutridos e inflamados los que presentan mayor incremento en los niveles de prealbúmina. Mediante un modelo lineal univariante se confirmó que la interacción entre el grupo de intervención y el estado nutricional e inflamatorio basal es determinante en la variación de prealbúmina ( $F=3.45$ ,  $p=0.07$ ) con una potencia para esta observación del 44%. No se observaron cambios significativos en los niveles de albúmina, fósforo o hemoglobina en ninguno de los grupos, aunque en el grupo intervención se observó un descenso en las necesidades de eritropoyetina. Asimismo, en los pacientes malnutridos que recibieron la suplementación se objetivó una tendencia al incremento en los niveles de colesterol y masa magra y una reducción en los niveles de PCR y masa grasa. En cuanto al análisis de mortalidad, se observó una clara tendencia hacia una mejor supervivencia en el grupo de pacientes tratados, especialmente en aquellos con malnutrición de base aunque estos hallazgos no alcanzaron significación estadística.

## Conclusiones

En nuestra experiencia la malnutrición es un problema frecuente con una prevalencia del 80% definida por niveles de prealbúmina. La administración de suplementos nutricionales proteicos orales intradiálisis previene el descenso progresivo en los niveles

de prealbúmina. El efecto positivo de la intervención se ejerce de diferente manera en función del estado nutricional e inflamatorio de los pacientes en diálisis, siendo los pacientes peor nutridos y más inflamados los que más se benefician de ella. La suplementación proteica oral intradiálisis no produjo variaciones notables en los demás parámetros bioquímicos; sin embargo, la intervención indujo un discreto aunque no significativo incremento en la masa magra y una reducción en la masa grasa en los pacientes malnutridos. Finalmente, en los pacientes malnutridos, la intervención mostró una clara tendencia hacia una mejor supervivencia al año de seguimiento.

**ABSTRACT****DETERMINANTS OF MALNUTRITION IN HEMODIALYSIS PATIENTS:  
EFFECT OF INTRADIALYTIC ORAL PROTEIN SUPPLEMENTATION****Introduction**

Malnutrition is one of the many complications frequently observed in dialysis patients, with a prevalence ranging between 18 and 75% according to different studies, and it has been associated with poor clinical outcomes, including increased mortality. The causes of malnutrition in this population are many and mainly related to decreased food intake, comorbid conditions, and to the dialysis procedure itself. The influence of the dialysis procedure in the nutritional status of these patients is mainly exerted by an alteration in the protein metabolism: due not only to the loss of nutrients in the dialysis fluid, but also to an increased degradation and decreased synthesis of proteins. In the last years, different therapeutic strategies have been proposed with the aim of improving the nutritional status of dialysis patients; among those, the administration of oral nutritional supplements during the dialysis sessions has been advised as a valid and interesting strategy. The rationale supporting this intervention is that apart from being an additional source of nutrients, to provide the oral supplementation during the dialysis procedure would generate an increase in plasmatic amino acids levels which might help to prevent the muscle catabolism generated during it. Furthermore, since this type of intervention is controlled by the dialysis staff, the adherence is ensured.

The main objective of our study was to evaluate whether intradialytic oral protein supplementation achieves an improvement in the nutritional status determined by the increase in prealbumin levels in hemodialysis patients at Severo Ochoa Hospital. As secondary objectives, we investigated whether the proposed intervention induces changes on various nutritional, inflammatory and body composition parameters. Finally, we assessed whether intradialytic oral protein supplementation has an effect on the survival in our cohort.



## Methods

A non-inferiority clinical trial was performed at the hemodialysis unit of Severo Ochoa Hospital. The study was designed as open type, controlled in two parallel groups, using a 1:1 randomization considering the ideal prealbumin level (30 mg/dL). Patients older than 18 years old, in HD program for at least 3 months, who agreed to participate were included in the study. Patients presenting outrageous prealbumin values ( $<10$  or  $> 40$  mg/dL), active processes that involve additional nutritional wear besides the associated to CKD or functional gastrointestinal disorders were excluded. Patients assigned to the intervention group received 20 grams of whole protein (Proteplus NM®) dissolved in coffee in addition to their usual breakfast or snack, during 24 weeks. The envelope with the nutritional supplement was provided by the nurses to each patient included in the intervention group within each hemodialysis session, and the compliance of the intervention was recorded. Patients in the control group received only their usual breakfast or snack.

Nutritional and inflammatory biomarkers were evaluated. The serum level of prealbumin was the primary endpoint and was determined by immunoturbidimetry. The evaluation of body composition was performed by electric bioimpedance (Body Composition Monitor, BCM, Fresenius Medical Care ®). Mortality was assessed after 12 months follow up.

## Results

Among the 70 patients included the mean age was  $64 \pm 13$  years. Sixty-six percent of the patients were male, 44% had a history of diabetes mellitus and 50% of cardiovascular disease. There were no differences between groups in terms of age, sex, comorbidities or dialysis technique; neither in biochemical or body composition parameters. Eighty percent of the patients had prealbumin levels below 30 mg/dL, the mean level of prealbumin was  $25.2 \pm 5.4$  mg/dL, with no differences between the groups. After 24 weeks of follow-up, the intervention group showed no significant variation in serum prealbumin levels ( $25.0 \pm 5.5$  versus  $24.1 \pm 4.6$  mg/dL,  $p = 0.6$ )

while on the control group the levels of serum prealbumin dropped significantly ( $25.4 \pm 5.3$  versus  $23.5 \pm 4.3$  mg/dL,  $p = 0.01$ ). The average variation of prealbumin in the total population was  $-1.50 \pm 5.10$  mg/dL. It was negatively correlated with baseline prealbumin level ( $\rho = -0.61$ ,  $p < 0.001$ ) and positively correlated with baseline C-reactive protein ( $\rho = 0.25$ ,  $p = 0.07$ ). In a linear regression model it was confirmed that basal prealbumin levels ( $\text{Beta} = -0.64$ ,  $p = < 0.001$ ), but not age, study group, comorbidities or inflammatory state, were the main determinants of the variation of prealbumin levels; with a predictive power of the model of 70%. In stratified analysis it was shown that the effect of the intervention was different depending on the nutritional and inflammatory state of the patients at baseline, being the inflamed and malnourished patients those with greatest increase in prealbumin level. By univariate linear model it was confirmed that the interaction between the intervention group and baseline nutritional and inflammatory state is a determining factor in the variation of prealbumin ( $F=3.45$ ,  $p = 0.07$ ) with a power to this observation of 44%. No significant changes were found on albumin, phosphorus or hemoglobin in none of the groups, but in the intervention group a decrease in the needs of erythropoietin was observed. Also in malnourished patients who received supplementation, an increasing trend in cholesterol levels and lean mass, and a reduction in CRP levels and fat mass was observed. Regarding the mortality analysis, a clear trend towards better survival was observed in the intervention group, especially in those with malnutrition at baseline, although these findings were not statistically significant.

## Conclusions

In our experience, malnutrition is a common condition in hemodialysis patients with a prevalence of 80% defined by prealbumin. Intradialytic oral protein supplementation prevents the progressive decline in prealbumin levels. The positive effect of the intervention is exerted differently depending on the nutritional and inflammatory status of the dialysis patients, being the worst nourished and inflamed the group of patients that benefit the most from it. The intradialytic oral protein supplementation did not produce noticeable changes in the other biochemical parameters; however, the intervention induced a discrete but non-significant increase in lean body mass and a

decrease in fat mass in malnourished patients. Finally, in malnourished patients, the intervention showed a clear trend towards improved survival at one year.

## 2 INTRODUCCIÓN

### 2.1 Prevalencia de la malnutrición y sus implicaciones clínicas en pacientes en hemodiálisis.

A modo de introducción, la malnutrición se define como cualquier desequilibrio nutricional, ocasionado ya sea por falta de nutrientes o por sobrealimentación (como es el caso de la obesidad); no obstante, el término “malnutrición” en general es utilizado como sinónimo de desnutrición. La desnutrición puede ser causada por una ingesta inadecuada de nutrientes o aumento en los requerimientos de los mismos (o ambos), o bien por alteración de la absorción, transporte o utilización de estos. A lo largo de este trabajo de investigación, los términos malnutrición y desnutrición serán usados como sinónimos y de forma indistinta.

La malnutrición es una de las varias complicaciones que acompaña a los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC); aunque existe ya desde etapas tempranas de la enfermedad renal, su prevalencia y severidad aumentan gradualmente con el deterioro de la función renal (1). El creciente interés por los aspectos nutricionales en la población en diálisis inicia con la descripción del Síndrome Malnutrición-Inflamación-Arteriosclerosis (MIA) por parte de investigadores del Instituto Karolinska (2), promoviéndose desde entonces una amplia investigación en este campo. Con la descripción del Síndrome MIA se admite que la etiología de los trastornos nutricionales en los pacientes en diálisis es compleja y está mediada por una serie de factores entre los cuales la inflamación juega un papel importante. Desde entonces la definición de los trastornos nutricionales en diálisis, así como el conocimiento acerca de su etiopatogenia, ha evolucionado notablemente. Sin embargo hasta el momento, no se ha logrado un gran consenso en relación a los criterios y las herramientas necesarias para el diagnóstico de desnutrición en esta población específica. A modo de ejemplo, muchos grupos han basado la definición de la desnutrición en un solo parámetro bioquímico (por lo general la albúmina sérica), mientras que otros han optado por sistemas de puntuación nutricionales que han sido validados para su uso en la población renal, como la valoración global subjetiva (VGS) (3) o la escala de malnutrición-inflamación (MIS)

(4). Por lo tanto, la prevalencia de malnutrición descrita en esta población es muy variable.

En general, la prevalencia de malnutrición oscila entre el 18 y el 75% en diferentes cohortes de pacientes con ERC (5). Según datos de 5 países europeos participantes en el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study), en el que fueron evaluados indicadores nutricionales específicos en 2.498 pacientes, se encontró una considerable variación de estos parámetros entre países (6). Por ejemplo, la prevalencia de desnutrición moderada-grave medido por VGS fue menor en España con un 14.4%, mientras que la prevalencia más alta se registró en Francia con un 22.5% (6). Otro informe similar muestra una prevalencia de alrededor del 20% en los Estados Unidos (7).

Consciente de las dificultades que la falta de una definición universal de malnutrición acarrea y con el fin de evitar futuros errores conceptuales y mala interpretación de los datos, en 2008 la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM) propuso el uso del término "Protein energy wasting" como una nomenclatura unificadora y punto de partida hacia una mejor comprensión y tratamiento de los problemas de nutrición en el paciente urémico (5). Este grupo de expertos definió el término "Protein Energy Wasting (PEW)" como "el estado de reducción de las reservas corporales de proteína y energía (es decir, de masa magra y la masa grasa corporal)" (5). El término PEW no tiene fácil traducción a la lengua española, por lo que, el Grupo de Trabajo en Nutrición de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) propuso el uso del término "Desgaste proteico energético" (DPE) como la traducción más fiel del término en inglés (8).

Los criterios propuestos por los expertos ISRNM para el diagnóstico de DPE se enumeran en la **tabla 1**.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de DPE**

Química sanguínea	Masa corporal	Masa muscular	Ingesta dietética
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Albúmina sérica &lt;3.8 g por 100 mL (Bromcresol Verde)<sup>a</sup></li> <li>- Prealbúmina sérica (transtirretina) &lt;30mg por 100 mL (únicamente para pacientes en diálisis crónica; los niveles pueden variar de acuerdo al FG en pacientes con ERC estadios 2-5)<sup>a</sup></li> <li>- Colesterol sérico &lt;100mg per 100 mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC &lt;23<sup>b</sup></li> <li>- Pérdida de peso involuntaria en el tiempo: 5% en 3 meses o 10% en 6 meses</li> <li>- Porcentaje de grasa corporal total &lt;10%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desgaste muscular: reducción de masa muscular 5% en 3 meses o 10% en 6 meses</li> <li>- Área de circunferencia media del brazo reducida<sup>c</sup> (reducción &gt;10% en relación al 50th percentil de la población de referencia)</li> <li>- Producción de creatinina<sup>d</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Baja ingesta proteica involuntaria &lt;0.80 g kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup> durante al menos 2 meses<sup>e</sup> para pacientes en diálisis o &lt;0.6 g kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup> para pacientes con ERC estadios 2-5</li> <li>- Involuntaria baja ingesta calórica o 25 kcal kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup> durante al menos dos meses<sup>e</sup></li> </ul>

IMC, índice de masa corporal; ERC, enfermedad renal crónica; FG, filtrado glomerular; nPCR, normalized protein catabolic rate; nPNA, normalized protein nitrogen appearance; PEW, protein-energy wasting.

Al menos tres de las cuatro categorías mencionadas (y al menos una prueba dentro de cada una de las categorías seleccionadas) deben satisfacerse para el diagnóstico de DPE relacionada con la enfermedad renal. De manera óptima, cada criterio debe ser documentado en al menos tres ocasiones, preferiblemente con 2-4 semanas de diferencia.

<sup>a</sup> No es válido si las concentraciones bajas se deben a pérdidas urinarias o gastrointestinales excesivamente altas, enfermedad hepática o medicamentos para reducir el colesterol.

<sup>b</sup> Un IMC inferior podría ser deseable para ciertas poblaciones asiáticas; peso debe ser masa libre de edema, por ejemplo, el peso seco después de la diálisis.

<sup>c</sup> La medición debe ser realizada por un antropometrista entrenado.

<sup>d</sup> Producción de creatinina, está influenciada tanto por la masa muscular como por el consumo de carne.

<sup>e</sup> Puede ser evaluada por los diarios y las entrevistas dietéticas, o para la ingesta de proteínas mediante el cálculo del equivalente de proteína normalizada de aparición de nitrógeno total (o nPNA o nPCR) como se determina por mediciones de cinética de urea.

Adaptado de (5)

Para satisfacer el diagnóstico de DPE Se requiere cumplir al menos un criterio en tres de las cuatro categorías propuestas. De manera óptima, cada criterio debe ser documentado en al menos tres ocasiones, preferiblemente con 2-4 semanas de diferencia.

Esta clasificación diagnóstica tiene como fortaleza su carácter multifactorial, al incluir parámetros analíticos, antropométricos y nutricionales, si bien es cierto que su aplicación en la práctica clínica ha resultado en ocasiones confusa. Según nuestro conocimiento, hasta el momento, sólo dos estudios han evaluado la prevalencia de DPE

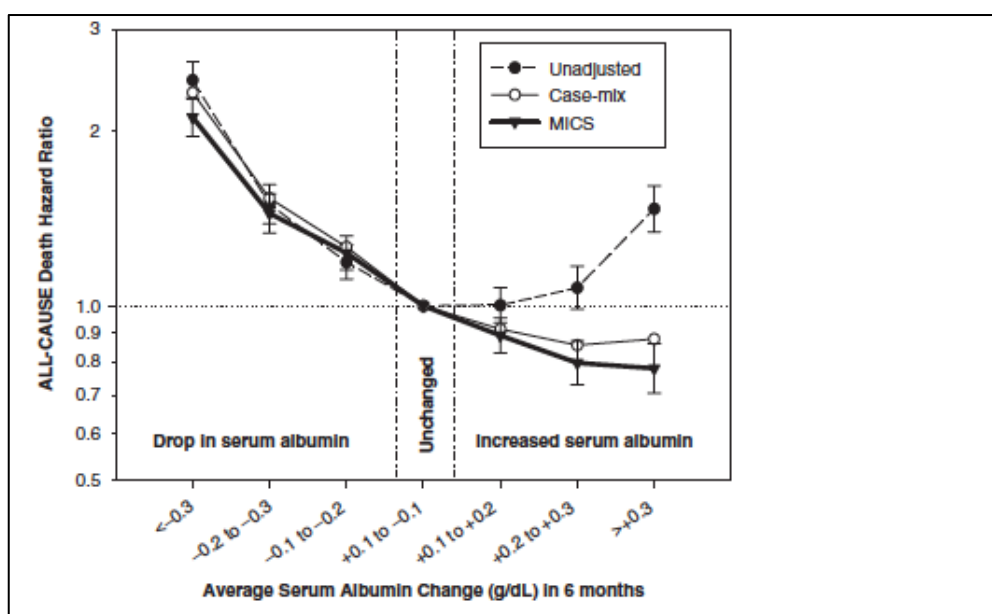
en cohortes de diálisis españolas utilizando los criterios diagnósticos propuestos por el ISRNM. En un estudio que incluye 122 pacientes prevalentes en HD, los autores observaron una prevalencia de DPE del 37% que se mantuvo estable en los siguientes dos años, con una prevalencia de 40.5% a los 12 meses y el 41.1% a los 24 meses (9). De igual manera, en un estudio en el que se incluyeron 80 pacientes en HD, una prevalencia de DPE del 52.5% fue identificada (10). Datos similares se han descrito en otros países europeos. En Dinamarca, usando los mismos criterios de diagnóstico en 79 pacientes en diálisis (HD, n = 44; PD, n = 35) se encontró una prevalencia de DPE de 29% (11). Otros informes utilizando VGS como la herramienta de diagnóstico de DPE muestran resultados similares (12, 13).

Por otra parte, es conocido que los individuos con ERC experimentan tasas de mortalidad extremadamente altas (alrededor del 40% a los 5 años (14)), principalmente secundarias a complicaciones de la enfermedad cardiovascular (15); pero a diferencia de la población general, los llamados factores de riesgo cardiovascular tradicionales, tales como hipercolesterolemia o hipertensión no son suficientes para explicar esta alta tasa de enfermedades cardiovasculares y muerte. Al contrario, algunos componentes del llamado síndrome metabólico, como la hiperlipidemia y la obesidad están asociados, paradójicamente, con mejor supervivencia en los pacientes con ERC; fenómeno que se conoce como "epidemiología inversa" (16).

En base a estos hallazgos, los llamados factores de riesgo no tradicionales han ganado relevancia y han generado nuevas hipótesis de trabajo que buscan explicar de mejor manera la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y el alto riesgo de mortalidad observada en la ERC (17). Entre estos factores, el estado nutricional destaca por su fuerte asociación con los resultados clínicos en los pacientes en diálisis. Es interesante resaltar que la relación entre el estado nutricional y los resultados clínicos, es consistente a través de una amplia gama de marcadores nutricionales que incluyen indicadores bioquímicos, de ingesta nutricional, y de reserva nutricional (grasa y la masa magra) (18).

Múltiples estudios han señalado los niveles reducidos de albúmina como un factor predictor de la mortalidad. Kalantar-Zadeh y col. (19) mediante modelos multivariados dependientes del tiempo, investigaron la asociación entre los niveles de albúmina sérica

(valor promedio en un plazo de 3 meses) y el riesgo de mortalidad a 2 años, utilizando una cohorte de 58.058 pacientes en HD. Los autores encontraron que una caída en los niveles de albúmina sérica durante los primeros 6 meses se asoció con el aumento en la mortalidad CV y total en los siguientes 18 meses, mientras que un aumento en los niveles de albúmina sérica fue un predictor de mejor supervivencia, independientemente del valor de albúmina inicial (**Figura 1**).



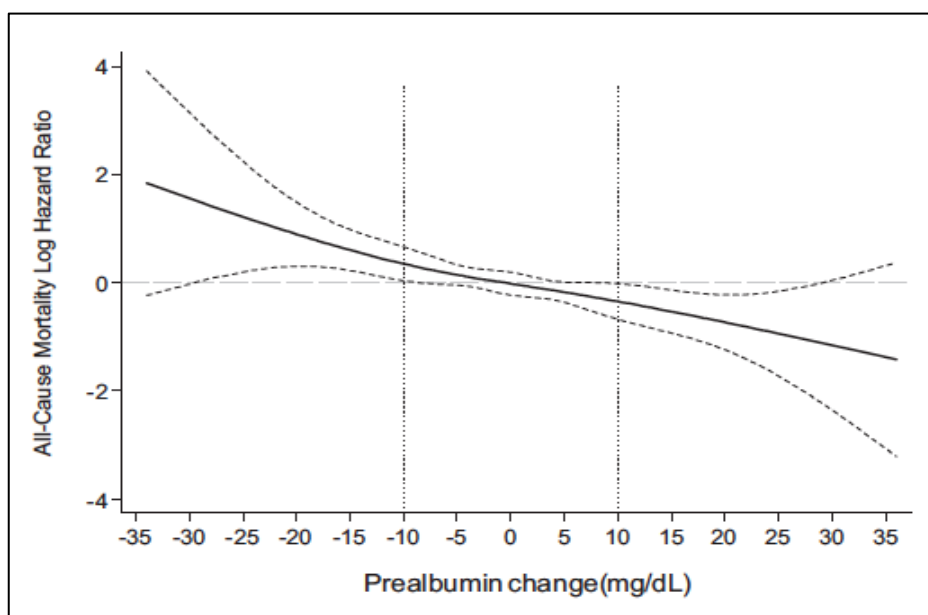
**Figura 1.** Riesgo de mortalidad de acuerdo con la variación promedio de los niveles de albúmina sérica durante 6 meses. Tomado de (19)

Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente en otros estudios: En un informe del estudio DOPPS, esta vez utilizando datos de 40.950 pacientes procedentes de 12 países diferentes, los autores encontraron que el riesgo de muerte aumentó en un 20% por cada decremento de 0.3 g/dL en los niveles de albúmina sérica (20). Paralelamente, en un meta-análisis con un total de 262.879 pacientes en base a 29 estudios incluidos, el aumento de los niveles de albúmina sérica se asoció con una reducción del 26% en la mortalidad (HR 0.74; IC: 0.68 a 0.80) (21).

A diferencia del uso de la albúmina, el número de estudios que han utilizado prealbúmina como marcador nutricional y han estudiado su asociación con la supervivencia, son escasos. En una revisión sistemática realizada en 2010, los autores encontraron 14 estudios que informan sobre la relación entre prealbúmina sérica y mortalidad (21) y en 9 de estos estudios (64%) hallaron una menor mortalidad asociada



con mayores niveles de prealbúmina sérica. Desafortunadamente, únicamente cuatro estudios (2.597 pacientes) cumplieron los requisitos para ser incluidos en el meta-análisis, sin encontrarse relación significativa entre los niveles de prealbúmina y la mortalidad (HR 0.96, IC 0.84 a 1.10). Además, un estudio que incluyó a 798 pacientes en HD demostró, por análisis de curva ROC (Receiver Operating Characteristic), que la previsibilidad de mortalidad de la albúmina sérica fue superior a la de la prealbúmina sérica (AUC: 0.66 en comparación con 0.59;  $p < 0.004$ ) en los modelos ajustados; sin embargo, las concentraciones de prealbúmina por debajo de  $<20$  mg/dL demostraron estar asociadas con un mayor riesgo de mortalidad incluso en pacientes normoalbuminémicos (22), sugiriendo cierta ventaja en el uso de prealbúmina frente a la albúmina como predictor de mortalidad. Del mismo modo, una caída en los niveles de prealbúmina sérica durante un período de 6 meses se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad (los pacientes cuya prealbúmina sérica cayó  $>10$  mg/dL durante los primeros 6 meses de observación aumentaron el riesgo de muerte en un 78% en comparación con los pacientes con valores de prealbúmina estables) (**Figura 2**) (22).

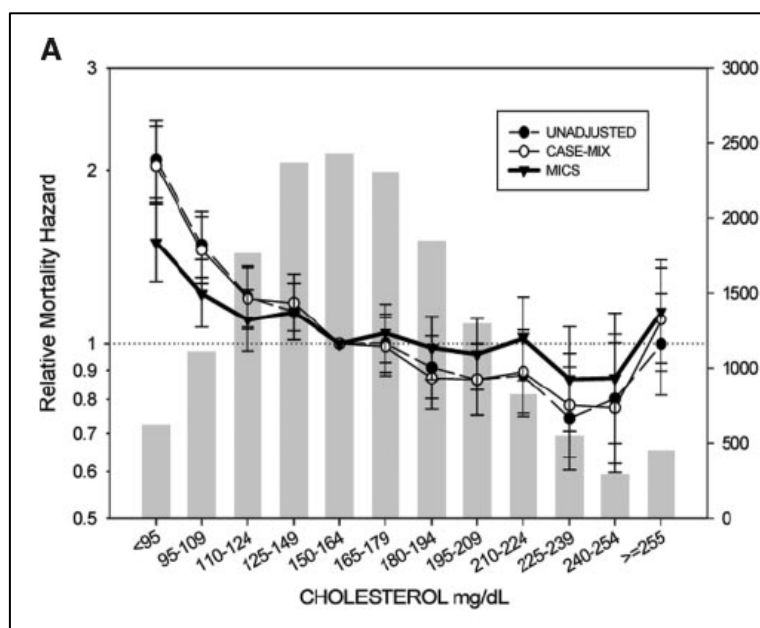


**Figura 2.** Previsibilidad de mortalidad de los cambios en la prealbúmina en suero durante un período de 6 meses en 566 pacientes que reciben hemodiálisis. Tomado de (22).

En esta misma línea, en el análisis de una cohorte de 1.177 pacientes en hemodiálisis con diabetes tipo 2, una concentración baja de prealbúmina se asoció con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (HR 1.65 [IC 95%: 1.27 a 2.14]) y mayor riesgo de

mortalidad (HR 1.79 [ IC 95%: 1.43 a 2.24]) (23). Este estudio demostró además que los niveles de prealbúmina fueron particularmente útiles en pacientes que no fueron identificados en riesgo de malnutrición ya sea por IMC (índice de masa corporal  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>) (HR 1.70 [IC 95%: 1.22 a 2.37]) o por valores de albúmina sérica (albúmina  $\geq 3.8$  g/dL) (HR 1.68 [IC 95%: 1.17 a 2.42]).

En cuanto al colesterol, niveles bajos del mismo han demostrado, de forma consistente, estar asociados con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes de hemodiálisis. En un análisis que incluye 15.859 individuos de la cohorte Davita en EEUU, se evaluó la asociación entre los valores de colesterol sérico total y la supervivencia (24), encontrándose que tanto la mortalidad general como la mortalidad cardiovascular tendió a ser mayor en los pacientes con valores de lipoproteínas séricas más bajas. La **Figura 3** muestra los cocientes de riesgo (HR) de mortalidad general para las diferentes categorías de colesterol total durante un período de 3 años. Los pacientes en los grupos de colesterol más bajos (<95 y de 95 a 109 mg/dL) presentaron la tasa de mortalidad más alta en los tres niveles de ajuste, aunque los modelos multivariados redujeron la magnitud de esta asociación. En este estudio, valores de colesterol total <110 mg/dL se asociaron significativamente con un aumento en la mortalidad incluso después de un ajuste multivariante exhaustivo.



**Figura 3.** Cociente de riesgo (HR) de mortalidad para las distintas categorías de colesterol total durante un período de 3 años. Tomado de (24)

En resumen, estos datos muestran que los marcadores de DPE se asocian consistentemente con resultados clínicos desfavorables en pacientes en hemodiálisis, poniendo de manifiesto que el deterioro del estado nutricional es un factor de riesgo de mortalidad. La información presentada en este capítulo busca hacer hincapié en la importancia de la atención nutricional en el manejo clínico de los pacientes en diálisis, a la vez que busca apoyar la idoneidad de las diferentes estrategias que buscan alcanzar una mejora en el estado nutricional de estos pacientes.

## **2.2. Fisiopatología subyacente al mecanismo de la malnutrición en pacientes en hemodiálisis.**

Como se comentó anteriormente, el término desgaste proteico-energético (DPE) propuesto por la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM) (5) y adoptado por la SEN (8), se refiere a las múltiples alteraciones nutricionales y catabólicas que se producen en la enfermedad renal crónica (ERC). Además, con el fin de aumentar el conocimiento del DPE y sus consecuencias, este mismo grupo ha presentado un consenso sobre la etiología del DPE en la enfermedad renal (25).

A pesar de que la ingesta insuficiente de alimentos, ya sea debido a la falta de apetito o a las restricciones dietéticas representa una causa importante de desnutrición en pacientes con ERC, otros factores altamente prevalentes también tienen un alto impacto en el estado nutricional. Estos factores, entre otros propios de la uremia, incluyen un incremento en el metabolismo basal, inflamación persistente, acidosis y múltiples trastornos endocrinos que conducen a un estado de hipermetabolismo y como consecuencia a la pérdida de masa magra y masa grasa. Además, las múltiples comorbilidades asociadas con la ERC, el hábito sedentario, la fragilidad, y el procedimiento de diálisis *per se* contribuyen también al desarrollo de DPE. Los factores etiológicos propuestos por la ISRNM se resumen en la **Tabla 2** y se elaborarán más en profundidad a continuación.

**Tabla 2. Causas de DPE en pacientes con ERC propuestas por ISRNM. Modificado de (2).**

Causas de Desgaste Proteico Energético en la Enfermedad Renal Crónica.
1. Ingesta proteica y calórica disminuida.
a. Anorexia
b. Restricciones dietéticas.
c. Alteraciones en órganos involucrados en la ingesta nutricional
d. Depresión
e. Incapacidad para obtener o preparar alimentos.
2. Hipermetabolismo
a. Incremento del gasto energético
b. Desórdenes endocrinos
3. Acidosis Metabólica
4. Actividad física disminuida
5. Anabolismo disminuido
6. Comorbilidades y estilo de vida
7. Diálisis
a. Pérdida de nutrientes en el líquido de diálisis
b. Inflamación relacionada con la diálisis
c. Hipermetabolismo relacionado con la diálisis.
d. Pérdida de función renal residual.

### **2.2.1. Ingesta proteica y calórica disminuida.**

Estudios previos han demostrado de forma repetida que los pacientes en diálisis presentan una ingesta dietética tanto proteica como calórica disminuida (26). La etiología de este hallazgo es considerada multifactorial, determinada entre otras cosas por las importantes restricciones dietéticas en estos pacientes así como la alta prevalencia de anorexia en los mismos.

### **a. Anorexia**

La anorexia es un desorden complejo y multifactorial, con una alta prevalencia entre los pacientes con ERC (27). A pesar de que la anorexia es una consecuencia propia de la uremia, otros trastornos metabólicos que no logran ser corregidos en su totalidad por la terapia dialítica se ven también involucrados. En este contexto, la inflamación sistémica parece desempeñar un papel integrador en la fisiopatología de la anorexia en la ERC ya que algunos marcadores inflamatorios como la PCR, IL-6 y TNF se han visto asociados con el desarrollo de la misma (28, 29). Las citoquinas inflamatorias tienen la capacidad de regular el apetito al perturbar el funcionamiento de áreas específicas del cerebro(30), actuando directamente sobre neuronas del hipotálamo y/o generando mediadores dirigidos a sitios diana tanto periféricos como cerebrales (30, 31); por lo tanto se ha descrito que la inflamación puede influir en el tamaño, la duración y frecuencia de las comidas. Además de las citoquinas inflamatorias, otras sustancias como la serotonina persistentemente elevada (32) o las diferentes adipoquinas (31) se han visto relacionadas con la fisiopatología de la anorexia en los pacientes en diálisis. Entre las adipoquinas la más estudiada ha sido la leptina, cuyos niveles persistentemente elevados han demostrado tener efectos directos sobre el hipotálamo, disminuyendo el apetito y aumentando el metabolismo basal (33).

### **b. Restricciones dietéticas**

Un número significativo de restricciones en la dieta son, tradicionalmente y de forma sostenida, impuestas a los pacientes en diálisis; convirtiéndose así en uno de los régimen dietéticos más restrictivos. Las recomendaciones dietéticas para pacientes en diálisis se resumen en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Recomendaciones y restricciones dietéticas para pacientes en diálisis. Adaptado de (34)**

Elementos	Rango recomendado
Proteínas	1.2-1.4 g/kg/día
Fósforo	< 800 mg/día
Potasio	< 3 g/día
Sal y fluidos	< 2.5 g/día
Carbohidratos y restricciones glicémicas	Sobre todo para los pacientes diabéticos en diálisis
Lípidos	ej. Dieta DASH
Calcio	<1200 mg/día

Estas recomendaciones dietéticas altamente restrictivas hacen que la búsqueda de alimentos permitidos constituya un reto para el paciente en diálisis. De hecho, la literatura existente en este tema ha sugerido que algunas de las restricciones mencionadas pueden conducir a un peor estado nutricional y a su vez a una peor supervivencia. Las implicaciones de las diferentes restricciones dietéticas has sido adecuadamente resumidas en otro trabajo (34). Nosotros trataremos de desarrollar brevemente las posibles implicaciones de recomendaciones dietéticas más importantes.

#### *Recomendaciones dietéticas proteicas*

Una adecuada ingesta proteica es importante en la vida de todo individuo. Muchos de los pacientes con ERC, ya sea debido al desarrollo de anorexia, disgeusia u otros elementos propios de la uremia, ven espontáneamente reducida su ingesta diaria de proteínas a valores incluso menores de 0.7 g/kg/día (35).

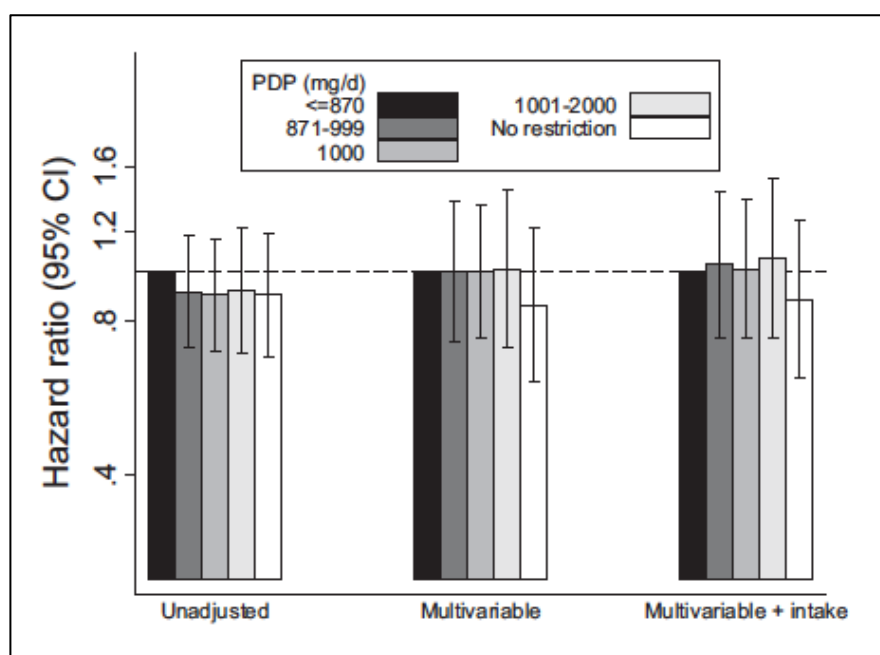
Previo al inicio de la terapia renal sustitutiva, en pacientes con ERC estadios 4 y 5, la recomendación dietética se centra en una dieta hipoproteica (alrededor de 0.8 g/ kg/día) (36) como medida de prevención para la pérdida de función renal; sin embargo, actualmente la seguridad, idoneidad y eficacia de la dieta baja en proteínas esta en discusión, especialmente debido a la posible repercusión en el estado nutricional de esos pacientes así como las posibles consecuencias para el futuro. Posteriormente, una vez iniciada la terapia renal sustitutiva, la cantidad de ingesta proteica recomendada es

elevada drásticamente hasta valores de 1.2 - 1.4 g/kg/día, es decir casi dos veces más alta que la dieta hipoproteica recomendada en el estadio previo, generando de esta manera dificultad en el cumplimiento tanto de una como de la otra. De hecho, un estudio reciente muestra que más de la mitad de los pacientes en diálisis tienen una ingesta diaria de proteínas insuficiente ( $<1.0$  g / kg / día) medida por nPCR (37). Dado que la ingesta proteica insuficiente se ha asociado con pobres resultados en pacientes con ERC (37), varios esfuerzos se han centrado en el incremento de la misma. Posibles estrategias para incrementar la ingesta proteica en estos pacientes cuando el consejo dietético no es suficiente, incluyen la administración de comidas con alto contenido proteico durante la diálisis así como la prescripción de suplementos nutricionales orales altos en proteínas. Esta estrategia se analizará más en detalle en el capítulo intervenciones nutricionales.

Sin embargo es necesario tener en cuenta que una elevada ingesta proteica genera complicaciones adicionales como una alta carga de fósforo y potasio, mayor riesgo de acidosis metabólica, y una tendencia al incremento en la ingesta hídrica, por lo que la idoneidad de estas intervenciones aún no está del todo clara.

### *Restricción de fósforo*

El control de los niveles de fósforo en pacientes en diálisis es considerado uno de los aspectos más difíciles del tratamiento médico. Tradicionalmente, la restricción estricta de fósforo en la dieta ha sido considerada uno de los pilares del tratamiento, sin embargo, es un hecho ya conocido que controlar el fósforo en suero mediante la restricción de la ingesta de proteica puede generar mas complicaciones que beneficios, entre estos un incremento en la mortalidad. En un estudio de la cohorte HEMO, Lynch y colb. (38) encontraron que mientras más restrictiva fue la ingesta de fósforo recomendada, peores fueron los marcadores de estado nutricional y mayor fue la necesidad de suplementación nutricional. Además, el grupo de pacientes que no restringieron el fósforo presentó una tendencia a una mejor supervivencia (HR 0,86, IC del 95%: 0,61 a 1,22) en comparación con la categoría más restrictiva de ingesta de fósforo (**Figura 4**).



**Figura 4.** Cociente de riesgo (HR) para todas las causas de mortalidad entre las categorías de fósforo prescrito de la dieta. Para cada modelo, el grupo de prescripción dietética de fósforo (PDP) <870 mg / día ha sido usada como categoría de referencia. Tomado a partir de (38).

Por otro lado, es evidente que la hiperfosforemia en si misma asocia a una mortalidad mayor (39). Por lo que el conocer el ratio fósforo/proteína (P/P) de los alimentos es esencial a la hora de proporcionar consejo dietético a los pacientes en diálisis. En 2013, el grupo de la Dra. Guillermina Barril del Hospital de la Princesa, publicó unas tablas muy detalladas con la relación P/P de los alimentos comunes consumidos por la población española (40).

#### *Restricción de potasio*

Las restricciones de potasio en la dieta son a menudo implementadas durante las primeras etapas de la ERC, y se refuerzan en la mayoría de los pacientes en transición a enfermedad renal terminal, sobre todo en pacientes en hemodiálisis. Tanto la hÍper como la hipokalemia están asociados con un mayor riesgo de mortalidad en HD (41). Noori y colb. (42) encontraron que los pacientes en HD con mayor ingesta de dietética de potasio presentaron también mayor ingesta calórica, proteica y de fósforo. Además, una carga de potasio más elevada en la dieta se asoció de forma progresiva con mayor



mortalidad, independientemente de los niveles séricos de potasio. A pesar de esto, es necesario recordar que muchos alimentos ricos en potasio tales como frutas y verduras frescas, zumos recién exprimidos, legumbres y granos son considerados "cardio-saludables"; por ello, una de las hipótesis en discusión es si la dieta baja en potasio de los pacientes en hemodiálisis podría contribuir al desarrollo de enfermedad cardiovascular, altamente prevalente en esta población (43); siendo necesaria hoy por hoy mayor investigación en este sentido.

Como conclusión, muchas de las restricciones presentes en las dietas renales contradicen las recomendaciones actuales para una alimentación saludable en la población general. El bajo consumo de fuentes naturales tales como frutas y verduras frescas debido a la restricción dietética impuesta podría estar asociado también con una ingesta insuficiente de antioxidantes vitaminas E, C y carotenoides. A pesar de que limitar la ingesta de sodio, fosfato, potasio, y líquidos en la dieta previene importantes complicaciones en los pacientes en diálisis, los problemas surgen cuando estas restricciones no son acompañados con un asesoramiento adecuado sobre la elección de alimentos alternativos y / o estrategias para asegurar la ingesta adecuada de nutrientes. Los nefrólogos dedicados a la práctica clínica deben tener en cuenta que las restricciones dietéticas severas pueden causar más daño que beneficio, y que se debe proporcionar un asesoramiento nutricional especializado a los pacientes de diálisis.

### **c. Alteraciones en los órganos implicados en la ingesta de nutrientes**

#### *La salud oral y la enfermedad periodontal*

La salud bucal es un problema importante de muchas enfermedades crónicas. Los pacientes con ERC presentan diversos cambios en la cavidad oral como xerostomía y modificaciones en la flora microbiana (44). Estas condiciones, junto con el deterioro de la inmunidad, la mala higiene oral y la desnutrición aumentan la incidencia de periodontitis y otras manifestaciones de mala salud bucal (45). Aunque la salud de la cavidad oral se suele pasar por alto, la mala salud oral en pacientes con ERC se ha asociado con consecuencias sistémicas como infecciones, complicaciones ateroscleróticas y DPE (46). Varios estudios han demostrado que los pacientes con

periodontitis tienen niveles elevados de proteína C reactiva, por lo que se piensa que la enfermedad periodontal puede ser un importante contribuyente a la inflamación crónica local y sistémica observada en la ERC (47). Dado que los problemas de salud bucal podrían constituir una fuente permanente de inflamación y a su vez de malnutrición, la mala dentadura y otros signos de mala salud oral deben ser un signo de alarma incluso en etapas tempranas de la ERC. Lo que falta por determinar es si una mejoría en la salud oral y la disminución de periodontitis lograría reducir el riesgo de inflamación, infecciones, DPE y complicaciones ateroscleróticas en la ERC.

#### *Sobrecrecimiento bacteriano y alteración de la flora intestinal*

La uremia genera profundas alteraciones en la flora microbiana intestinal, llamada también disbiosis gastrointestinal, y provoca deterioro en la estructura y función de barrera del epitelio intestinal (48). Las causas responsables de estos trastornos están relacionados con la uremia *per se*, pero también con otras condiciones comúnmente observadas como la sobrecarga hídrica, la ingesta de fibra en la dieta, el uso frecuente de antibióticos, el tránsito colónico lento, la acidosis metabólica, el edema de la pared intestinal, y la ingesta de hierro oral. Asimismo, las alteraciones de la flora microbiana intestinal en la ERC están relacionados con la inflamación sistémica y la acumulación de toxinas urémicas derivadas del intestino. Algunas de las toxinas urémicas generados por las bacterias del colon incluyen alfa-fenilacetil-L-glutamina, 5-hidroxiindol, glucurónido de indoxilo, sulfato de p-cresol y sulfato de indoxilo (49). Se cree que estas toxinas podrían desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad renal y en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular acelerada y otras numerosas complicaciones asociadas a la enfermedad renal (50). En este sentido, el uso de pre / probióticos con el fin de atenuar el desequilibrio en la microbiota se ha propuesto como una intervención adecuada para reducir al mínimo la inflamación en este grupo de pacientes (51).

#### **d. Depresión**

Los síntomas depresivos se asocian con peores resultados clínicos y una mortalidad mayor en pacientes con ERC, la igual que en otros grupos de pacientes, y estos aparecen con mayor frecuencia a medida que se reduce la función renal (52-54).

En los pacientes en diálisis, los síntomas depresivos parecen empeorar en paralelo a un aumento de los niveles de IL-6 (55-57). Además, ocho semanas de tratamiento con fluoxetina en pacientes en HD con diagnóstico de depresión, consiguió una disminución significativa de los niveles de IL-1 $\beta$  en suero (58). La depresión puede sin duda llevar a fatiga (59) y a la falta de voluntad para comer (27), contribuyendo así al círculo vicioso de la anorexia, la inactividad física y el DPE.

#### **e. Incapacidad para obtener o preparar alimentos**

La inseguridad alimentaria, entendida como la disponibilidad limitada o incierta de alimentos nutricionalmente adecuados e inocuos, o la capacidad limitada o incierta de adquirir alimentos aceptables de una manera socialmente aceptable, ha sido descrito como un factor predictor de mal estado nutricional (60). La inseguridad alimentaria puede desarrollarse en situaciones en las que los ingresos económicos son limitados para la compra de cantidades adecuadas de alimentos, o debido a la falta de capacidad física para preparar o comprar artículos de comida, y/o falta de transporte adecuado hacia las tiendas de alimentos (61). Los pacientes en HD poseen características que representan factores de riesgo para la inseguridad alimentaria (ingresos limitados y el alto costo de los medicamentos, las condiciones debilitantes que los hacen a menudo dependientes de otras personas para el transporte a los centros de diálisis y tiendas de alimentos) (62). Hasta el momento, únicamente un estudio que conozcamos ha evaluado sistemáticamente la relación entre la inseguridad alimentaria y el estado nutricional en pacientes en HD (62). Aunque el estudio incluía a 98 pacientes en HD, no se pudo demostrar la existencia de una asociación entre la inseguridad alimentaria y el estado nutricional definido por VGS. Sin embargo encontraron que la prevalencia de inseguridad alimentaria fue mayor en los pacientes en HD comparada con la media nacional (16.3% frente a 12.9%).

Estos resultados deberían alentar a los profesionales de la salud renal a evaluar el estado de la inseguridad alimentaria de los pacientes en HD utilizando las medidas adecuadas con el fin de crear y ofrecer programas destinados a proporcionar asistencia alimentaria y nutricional a esta población vulnerable.

### **2.2.2. Hipermetabolismo**

#### **a. Gasto de energía incrementado**

El gasto energético total (TEE, proveniente del término en lengua anglosajona Total Energy Expenditure) se define como la suma de a) el gasto energético basal o de reposo (REE, Resting Energy Expenditure), b) el efecto térmico de los alimentos, c) el gasto de energía para la actividad física (EEPA, Energy Expenditure for Physical Activity), d) la termorregulación, y e) la energía gastada en la creación de nuevos tejidos y en la producción de leche. Entre estos factores, el REE contribuye a tanto como un 60% a 75% del gasto energético total (63). Diversos estudios han descrito que los pacientes en diálisis (HD y PD) presentan un REE significativamente mayor que los controles sanos, emparejados por sexo, edad, índice de masa corporal (64). Son varios los factores que han sido asociados con un aumento en el REE, entre los que destacan la presencia de comorbilidades, las alteraciones endocrinas, la inflamación y la pérdida de función renal residual (25). Asimismo, otros estudios han demostrado que el REE aumenta entre un 12% a 20% en pacientes con ERC durante el procedimiento de HD (65), indicando el importante aumento de metabolismo que sufren los pacientes durante la sesión de diálisis.

#### **b. Inflamación**

La inflamación, un problema prevalente en los pacientes con ERC (presente en más del 50% de los pacientes) (66), parece ser un colaborador importante en el DPE tanto por mecanismos directos e indirectos de proteólisis muscular, como por su influencia sobre el resto de factores etiológicos de este complejo síndrome. Desde un punto de vista fisiológico se ha descrito que la IL-6 *per se* puede estimular la degradación de proteínas musculares y promover la pérdida de masa muscular en pacientes con cáncer (67, 68) y en pacientes urémicos (69). Por otro lado, las diversas anomalías metabólicas presentes durante la respuesta inflamatoria, como la fiebre y el elevado consumo de oxígeno suponen un aumento en el consumo de energía, que en ocasiones representa hasta un 15% del gasto energético diario (70).

Algunos estudios en pacientes con ERC han mostrado repetidamente asociaciones entre marcadores inflamatorios y marcadores de masa muscular (69). Wang y colb. describieron que la masa muscular de pacientes en HD guardaba una relación inversa con los valores de IL-6 y PCR séricos, incluso después de ajustarla por edad y sexo (71). Además en otro estudio similar, la pérdida de masa muscular durante un período de 1 año en HD se asoció con concentraciones de IL-1 $\beta$  superiores (72). Estos datos corroboran el posible papel jugado por las citoquinas en el desarrollo de DPE y en el catabolismo muscular (73).

### **c. Desórdenes endocrinos**

El riñón es un modulador clave de la función endocrina y una diana importante para la acción hormonal. Como consecuencia directa, el estado urémico está asociado con anormalidades en la síntesis o acción de gran número de hormonas (74), las cuales propician un desequilibrio de la capacidad anabolizante del organismo. Existen datos que sugieren que este desequilibrio hormonal puede contribuir o agravar el DPE. Así, se observa un descenso de los niveles séricos o resistencia a la acción de hormonas anabólicas (insulina, hormona de crecimiento, IGF-1, testosterona, hormonas tiroideas) y un aumento en algunas hormonas catabólicas (glucagón y hormona paratiroidea) en los pacientes en diálisis.

#### *Resistencia a la insulina en la ERC*

La resistencia a la insulina predispone a la pérdida de masa muscular por la disminución de la acción anabólica de esta. Se ha observado un aumento significativo de la degradación de proteínas del musculo esquelético en pacientes con diabetes tipo 2 en HD (75), así como una pérdida acelerada de masa magra en el primer año de tratamiento con HD en pacientes diabéticos incidentes (76).

#### *Hormonas tiroideas*

La ERC *per se* produce alteraciones en las hormonas tiroideas incluso en ausencia de un trastorno tiroideo intrínseco subyacente (77, 78). Este trastorno está presente en aproximadamente un 25% de los pacientes con ERC (79) y se caracteriza por niveles de

triyodotironina libre (FT3) y total (T3) disminuidos acompañado de niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) habitualmente normales. Tradicionalmente, la disminución en la concentración plasmática de T3 se ha interpretado como un intento del organismo de conservar las reservas de energía mediante la reducción de la tasa metabólica. Aunque, esta condición de T3 baja se ha asociado con resultados adversos en pacientes en con ERC (80, 81), su influencia directa en la etiopatogenia del DPE requiere una investigación mayor.

### *Hormonas sexuales*

El hipogonadismo, definido por la deficiencia de testosterona, es un trastorno endocrino común entre los hombres sometidos a diálisis, con una prevalencia que oscila entre el 35-50% según estudios recientes (82-84). La testosterona es una hormona esteroidea que cumple una importante función anabólica, influyendo entre otras cosas en el tamaño y fuerza de la masa muscular (85). La testosterona aumenta la masa muscular mediante múltiples mecanismos incluyendo la diferenciación de células madre pluripotenciales hacia el linaje miogénico, así como, la estimulación de la síntesis de proteína muscular y la inhibición de la degradación de proteínas del músculo (85). En la población general la deficiencia de testosterona que acompaña al envejecimiento se ha relacionado con una disminución en el rendimiento físico y su consiguiente limitación de la movilidad (86), sin embargo, las implicaciones clínicas de hipogonadismo entre los pacientes de diálisis no están del todo caracterizadas. En los pacientes con ERC no en diálisis, la testosterona endógena es un fuerte determinante tanto de masa muscular como de fuerza (87). En pacientes en diálisis el hipogonadismo se ha relacionado con la necesidad de dosis más altas de eritropoyetina, menor masa muscular y una actividad física más pobre (88).

A pesar de esto, no está claro si la suplementación de testosterona ejerce una influencia en la función muscular más allá de sus efectos sobre la masa muscular. Algunas intervenciones han probado los efectos de la suplementación de testosterona en dosis suprafisiológicas en pacientes en HD (hombres y mujeres) que presentan niveles de testosterona normales o desconocidas, encontrando un aumento en la masa muscular (89, 90). Sin embargo, otros estudios no encontraron ninguna mejora apreciable en el rendimiento físico asociado a este aumento en el anabolismo. En todo caso es necesario resaltar que el período de intervención (3 meses) puede haber sido demasiado corto para

discernir esto. Asimismo, ningún estudio ha abordado el impacto que la restauración de hipogonadismo puede tener en la mejora o el mantenimiento de la masa muscular en esta población de pacientes sometidos a un entorno de fuerte catabolismo (25).

### **2.2.3. Acidosis metabólica**

La acidosis metabólica es una consecuencia del empeoramiento progresivo de la capacidad de buffer del riñón, en combinación con otros factores como el uso de selevamer (91), una baja concentración de lactato en el líquido de diálisis (35 mmol/L)(92) o una baja ingesta proteica (93). No obstante es necesario recordar que varios estudios con pacientes en diálisis han demostrado que un grado leve de la acidosis metabólica en estos pacientes tratados esta asociado con un mejor estado nutricional y una mayor ingesta de proteínas; mientras que paradójicamente, los pacientes con mayores concentraciones de bicarbonato sérico prediálisis tienen un peor estado nutricional (94). Probablemente estos hallazgos se explican por la carga ácida que genera el mayor consumo de proteínas en la dieta.

La acidosis metabólica también puede ser indicativa de diálisis insuficiente o de falta de adherencia al tratamiento. La acidosis metabólica en si misma es un estímulo importante para el catabolismo proteico neto provocando la transcripción a nivel muscular de enzimas proteolíticas incluyendo las de la vía ubiquitina-proteasoma (95, 96). Asimismo, la acidosis metabólica tiene un efecto anti-anabólico, reduciendo la síntesis de varias proteínas a nivel hepático (97). Como consecuencia, la acidosis metabólica contribuye al empeoramiento del estado nutricional en los pacientes en diálisis (98), y probablemente, la corrección de la acidosis tiene efectos saludables en los parámetros nutricionales, aunque son necesarios más estudios para dilucidar esta cuestión.

### **2.2.4. Comorbilidades y estilo de vida**

#### **a. La disminución de la actividad física**

Es un hecho conocido la gran comorbilidad que presentan muchos pacientes con ERC en HD, que conlleva en muchos casos una limitación en la movilidad.

La disminución de la actividad física probablemente juega un papel importante en la etiología del DPE y en la mortalidad cardiovascular asociada. Está comprobado que los pacientes en diálisis tienen un estilo de vida sedentario y este se ha asociado a peores marcadores nutricionales, inflamatorios y de composición corporal (99, 100). De forma general, los niveles de actividad disminuyen con la edad, aunque esta disminución es considerablemente más rápida en los pacientes en diálisis respecto a controles sedentarios (101). Curiosamente, una disminución en la actividad física es evidente desde las primeras etapas de la ERC, con una disminución paralela al deterioro de la función renal (102). Otros factores que contribuyen a la pobre actividad física son la alta carga de comorbilidades, la depresión y aspectos físicos relacionados con la técnica de diálisis tales como las horas de inactividad durante las sesiones de HD. Aunque el sedentarismo es un problema evidente en esta población es un aspecto a menudo descuidado en la práctica clínica con asesoramiento generalmente insuficiente (103) y con muy pocas instituciones ofreciendo programas de ejercicios estructurados (104). En este sentido cabe resaltar que, diversos estudios han demostrado que la implementación de programas dedicados a aumentar la actividad física en los pacientes en diálisis conlleva a una mejora de distintos parámetros nutricionales y de composición corporal (89, 105) así como de los parámetros inflamatorios (106).

### **2.2.5. Consideraciones específicas de la técnica de diálisis**

La influencia del procedimiento de diálisis en el estado nutricional de los pacientes de diálisis se ejerce principalmente por una alteración en el metabolismo de las proteínas. Esto es debido no solo a la pérdida de nutrientes en el dializado, sino también a un aumento en la degradación y una disminución en la síntesis de proteínas mediada por el procedimiento de diálisis (107).

#### **a. Pérdida de nutrientes en el líquido de diálisis y aumento del catabolismo**

Durante la diálisis, además de la eliminación de toxinas urémicas, también se ha observado la eliminación de aminoácidos, péptidos, y vitaminas solubles en agua; esto puede variar en función del tipo de diálisis, las características de la membrana y la



reutilización de la misma (108) así como el flujo sanguíneo (flujos de sangre más altos se han asociado a menores concentraciones de albúmina sérica) (109).

La albúmina puede perderse en el dializado durante la diálisis (110). Dado que la convección es la fuerza impulsora en la eliminación de proteínas de bajo peso molecular, la pérdida de albúmina y la eliminación de toxinas urémicas de mayor tamaño es más pronunciada a medida que aumenta la presión transmembrana.

Asimismo, en cada sesión de HD se pierden alrededor de 6-12 g de aminoácidos (111). Llama la atención que la cantidad de aminoácidos perdidos durante una sesión de HD es similar o incluso mayor que el contenido de aminoácidos en los fluidos extracelulares (aproximadamente 5-6 g, para un hombre de 70 Kg), a pesar de lo cual los niveles de aminoácidos en plasma disminuyen solamente un 20 a 50% después de una sesión de hemodiálisis (108). Esto sugiere que otros órganos, tales como músculo esquelético o el lecho esplácnico podrían ejercer un importante papel a la hora de mantener las concentraciones de AA en sangre a expensas de su propio catabolismo.

Otros nutrientes también son filtrados durante la diálisis; por ejemplo, vitaminas hidrosolubles (vitamina C y ácido fólico) (112-114). Aunque no existen pérdidas significativas de minerales como zinc, cobre, aluminio, hierro o magnesio (115), con frecuencia se ha descrito la existencia de deficiencia de algunos de los minerales mencionados, especialmente zinc.

## **b. Inflamación relacionada con la diálisis**

Además de la inflamación que acompaña a la ERC, los pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva están sujetos a otros potenciales factores de activación de la inflamación. Entre los factores asociados con la técnica de diálisis en sí se incluyen: tipo de diálisis (116), frecuencia y duración de la misma (117), membranas y soluciones bio-incompatibles (118), reflujo del dializado (119, 120), accesos vasculares trombosados e infecciones del catéter (121, 122). Otros factores tales como trasplantes de riñón fallidos (123), endotoxemia (124, 125) y la sobrecarga de líquidos (126) también pueden influir en el proceso inflamatorio en este grupo de pacientes.

### **c. Pérdida de la función renal residual**

La función renal residual (FRR) es reconocida como un importante marcador de resultados en pacientes en diálisis peritoneal (PD) (127-129), desafortunadamente, el impacto de la FRR en pacientes en HD no ha sido analizado en grandes cohortes, probablemente debido a una tasa de disminución de la FRR más rápida y a su contribución relativamente menor en la depuración total de solutos pequeños en comparación con los pacientes en DP (130).

El mantenimiento de la FRR se asocia con un mejor estado nutricional, reducción de las necesidades de eritropoyetina, mejor depuración de potasio, y una mejor calidad de vida (131-135). Estudios observacionales hasta la fecha han encontrado una asociación entre la FRR (incluso en mínima cantidad) y la mejora en la supervivencia y la calidad de vida tanto en pacientes en hemodiálisis (HD) como en diálisis peritoneal (DP) (136, 137). Por otra parte, la pérdida de la función renal residual se ha asociado de forma independiente con la reducción en la ingesta calórica, proteica y de micronutrientes (138, 139). Asimismo, la pérdida de FRR se ha puesto en relación con un aumento de la inflamación y del metabolismo basal (140).

### **2.3. Marcadores nutricionales en la enfermedad renal crónica**

Tal y como se describe previamente, el alto valor predictivo de la malnutrición en pacientes en cualquier estadio de ERC, hace que su diagnóstico preciso sea muy importante. Sin embargo, como sucede con la definición de la malnutrición, no existen métodos estándar para su detección y diagnóstico. Las medidas de ingesta dietética, herramientas de valoración de la composición corporal, los sistemas de puntuación nutricionales y los valores de laboratorio están disponibles y se utilizan con frecuencia para evaluar el estado nutricional en pacientes con ERC. Sin embargo, el diagnóstico de DPE en pacientes sometidos a diálisis es un reto, dada la complejidad de su fisiopatología y los numerosos compartimentos corporales afectados al mismo tiempo. Trataremos de dar una visión en conjunto de los marcadores más utilizados en diálisis.

### **2.3.1. Parámetros bioquímicos**

Los parámetros bioquímicos utilizados en la evaluación del estado nutricional son constituyentes de la sangre o de la orina que se pueden usar para estimar la ingesta de nutrientes o el estado nutricional (141). Se han descrito y propuesto diferentes marcadores bioquímicos para la evaluación del estado nutricional en pacientes con ERC; sin embargo es importante tener en cuenta que los marcadores bioquímicos están, en general, influenciados por la sobrecarga de volumen, la retención urémica, la función renal residual y la terapia de diálisis (pérdidas en el dializado). Por lo tanto es importante interpretar los mismos con cautela y junto con otras herramientas que aporten información complementaria. Las medidas aisladas pueden utilizarse como herramientas de cribado, mientras que los cambios temporales en cortos periodos de tiempo pueden ayudar a identificar el DPE subyacente. Los marcadores bioquímicos no deberían usarse aisladamente para evaluar el estado nutricional de los pacientes, sino como parte de una batería de técnicas complementarias.

Históricamente, la determinación en suero de los niveles de proteínas de síntesis hepática (albúmina, transferrina y prealbúmina) ha sido utilizada en la práctica clínica para el diagnóstico del estado nutricional; sin embargo en la actualidad existe un serio debate en relación a si estas moléculas reflejan puramente el estado nutricional, o son más bien el resultado de otras condiciones concomitantes como la inflamación, comorbilidades y otras que pueden llevar a la confusión y el nihilismo diagnóstico y terapéutico (142). A continuación revisaremos los marcados bioquímicos utilizados con mayor frecuencia en el contexto de la enfermedad renal.

#### **a. Albúmina**

Entre los parámetros de laboratorio la albúmina es sin duda el usado con mayor frecuencia. La albúmina es una proteína soluble en agua y con carga negativa (peso molecular 65 kD) que se sintetiza en el hígado. Doce a 25gr de albúmina son sintetizados diariamente por el hígado, lo que representa aproximadamente el 40% de la síntesis hepática de proteínas totales (143). Las funciones de la albúmina incluyen el mantenimiento de la presión osmótica y el transporte de una gran variedad de moléculas circulantes (144). Sus niveles séricos están determinados por las tasas de síntesis y secreción hepática, los intercambios entre los compartimientos intravascular y

extravascular, la absorción linfática, las alteraciones en el volumen de distribución (incluyendo hemodilución), la degradación de proteínas, y las pérdidas corporales (143); algunas de estas son condiciones que a menudo acompañan a la ERC. También otras situaciones frecuentes, como la acidosis metabólica crónica (145) y la inflamación ocasionada por enfermedades concurrentes, influyen profundamente en la síntesis de albúmina .

Como se ha descrito previamente, la albúmina sérica tiene un alto valor pronóstico (predicción de la mortalidad), pero su valor en el diagnóstico del DPE debe interpretarse con cuidado debido a que actúa como un reactante de fase aguda negativo y su producción está disminuida en los estados inflamatorios (146, 147). Por lo tanto, no está claro en qué medida los niveles bajos de albúmina sérica, o su disminución en el tiempo, son el resultado de una ingesta nutricional insuficiente o reflejan un aumento del catabolismo corporal, pérdidas proteicas o a una combinación de éstos. En este sentido, algunos autores han señalado que la albúmina sérica representa un marcador nutricional deficiente argumentando que, en general, los niveles de albúmina sérica en la población general caen sólo cuando el estado de salud es crítico y que diferentes tipos de intervenciones nutricionales han fracasado repetidamente en mejorar los valores de albúmina (148).

## **b. Prealbúmina**

La prealbúmina sérica, también conocida como transtirretina (TTR), es una proteína visceral no glicosilada con una masa molecular de 55.000 daltons y una estructura tetramérica (149), cuya función principal está relacionada con su capacidad de unión al retinol y el transporte de la tiroxina (T4). La prealbúmina también es considerada una proteína de fase aguda inversa. Es producida por el hígado, y su síntesis está influida por la disponibilidad de triptófano, el nitrógeno, el aporte de energía y la ingesta de zinc. El sitio principal de la degradación de prealbúmina es el hígado, seguido por la masa muscular, la piel y los riñones. A nivel renal, la prealbúmina es filtrada por el glomérulo para posteriormente ser reabsorbida a nivel tubular al igual que sucede con la albúmina (150). A diferencia de la albúmina, la vida media de la prealbúmina es mucho más corta (2-3 días frente a 14-20 días), y su reserva corporal total es considerablemente menor. Entre sus ventajas como marcador nutricional, se ha descrito que los niveles de

TTR séricos son sensibles a los cambios en las reservas de proteínas viscerales, se correlacionan con la masa muscular, y no se ven afectados por el estado de hidratación. Se ha descrito que los valores de prealbúmina disminuyen progresivamente con la edad a partir de los 40 años). Además de la desnutrición y la insuficiencia renal, las principales circunstancias patológicas que interfieren con la síntesis y las concentraciones séricas de prealbúmina son la insuficiencia hepática, la inflamación y, en menor grado, el hipertiroidismo (150).

Una reducción en los niveles de prealbúmina es el indicador de laboratorio más temprano de un estado nutricional deficiente, y se ha convertido en uno de los marcadores preferido para el diagnóstico de malnutrición en pacientes con enfermedades crónicas (151). Expertos de diferentes campos clínicos (insuficiencia renal, cirugía cardíaca y cáncer de ovario) han establecido que concentraciones de TTR alrededor de 180 a 200 mg/L deben considerarse como el límite por debajo del cual se pueden esperar complicaciones graves y aumento de la mortalidad. Asimismo, valores por debajo de 100 a 110 mg/L probablemente reflejan el agotamiento de los depósitos de masa magra e indican un mal pronóstico (152).

En estudios con pacientes en diálisis, los niveles de prealbúmina se han relacionado con otros parámetros de evaluación nutricional apoyando su uso, por ejemplo con medidas de ingesta calórica y proteica, así como con medidas de reserva grasa y masa corporal magra. También, se ha demostrado que niveles séricos de prealbúmina menores de 30 mg/dL están asociados con un riesgo morbilidad y mortalidad aumentada en estos pacientes (149), demostrándose además que su valor predictivo es independiente al de la albúmina sérica.

### **c. Otros marcadores bioquímicos**

#### ***Cholesterol***

El colesterol es uno de los componentes estructurales más importante de las membranas celulares; pudiendo obtenerse de la dieta, además de ser sintetizado de manera endógena (153). La homeostasis del colesterol es gobernada por la interacción entre la absorción, síntesis, excreción y conversión del colesterol en ácidos biliares o como precursor de las hormonas. Esta homeostasis está controlada por un lado por factores internos como la

genética, el peso corporal, factores endocrinos, etc. Y, por otro, por factores externos tanto nutricionales como terapéuticos (154).

En la población general, la hipercolesterolemia promueve la aterosclerosis y es un conocido factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular secundaria a enfermedad coronaria. Estudios en animales han demostrado que la síntesis del colesterol se incrementa con la ERC (155), y a diferencia de la población general, niveles de colesterol reducidos se han asociado con pobres resultados clínicos especialmente en la población en diálisis (156). Hallazgos similares se han encontrado también en otras enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) (157).

Los niveles reducidos de colesterol sérico (<100 mg/dL) se incluyen como parte del diagnóstico de DPE y probablemente representa uno de los criterios diagnósticos más controvertidos del mismo, especialmente debido a la discrepancia con la población general. Tampoco está claro si los niveles de colesterol séricos bajos son consecuencia de una pobre nutrición o por ejemplo una consecuencia indirecta de la inflamación. Estudios in vitro han implicado al TNF- $\alpha$  en la etiología de hipocolesterolemia de origen inflamatorio, a través de mecanismos como una menor producción de lipoproteínas a nivel hepático y el aumento de la actividad del receptor de LDL (158).

En cualquier caso cabe resaltar que el colesterol, especialmente el HDL, además de actuar como un marcador nutricional ha demostrado tener otras funciones de protección, como la disminución de la producción de citoquinas inducida por lipopolisacáridos bacterianos (159), lo que podría justificar el alto índice de mortalidad entre los pacientes con niveles más bajos de colesterol.

### ***Creatinina***

La creatinina es una sustancia derivada de la degradación de la creatina a nivel de las células musculares, siendo por lo tanto un marcador indirecto de la masa muscular. Su producción suele tener un ritmo constante y al parecer no se ve afectada por la inflamación lo que la convierte en un atractivo marcador nutricional. La determinación de creatinina plasmática se incluye dentro de las pruebas de rutina realizadas en pacientes con ERC; además es altamente disponible y relativamente barata en comparación con otros biomarcadores. No obstante, la precisión y la reproducibilidad de la creatinina sérica como medida indirecta de la masa muscular no es muy precisa, la

evolución temporal de la creatinina sérica puede considerarse un sustituto de la masa muscular en pacientes con ERC terminal siempre que la función renal residual este ausente o sea mínima (160, 161).

Estudios recientes indican que la reducción de los niveles de creatinina en pacientes sometidos a hemodiálisis, a la inversa de lo esperado, se asocian con menor masa muscular, malnutrición y mayor mortalidad (162). También se han observado bajos niveles de creatinina y proporciones de urea/creatinina mayores en los pacientes de hemodiálisis de edad avanzada en comparación con los más jóvenes y en aquellos con peor estado nutricional en comparación con aquellos con estado nutricional normal (163).

### **2.3.2 Evaluación de la composición corporal**

La evaluación de la composición corporal, es parte fundamental de la valoración nutricional. La importancia de la composición corporal en los resultados de los pacientes con ERC, especialmente en aquellos sometidos a terapia renal sustitutiva, ha ganado relevancia en los últimos años donde se ha establecido que tanto la masa magra como la masa grasa tienen relación con la supervivencia a largo plazo (164). Varios estudios han demostrado que la masa muscular (tanto la cantidad como la función) representa uno de los indicadores nutricionales más sólidamente relacionados con la supervivencia en todo el espectro de la ERC (165), siendo considerada uno de los factores principales para el diagnóstico de DPE. Más recientemente, la masa grasa ha demostrado ser un factor influyente en los resultados de este grupo de pacientes (166): por un lado, el exceso de masa grasa se ha asociado con efectos nocivos en la salud como aumento de la inflamación y de la enfermedad CV; por otro lado, valores de grasa corporal total por debajo de 10% forman parte del diagnóstico de DPE y se consideran deletéreos para la salud.

En la actualidad, son varias las técnicas disponibles para la valoración de la composición corporal, y varían desde fórmulas simples a técnicas complejas (167). Estas últimas, debido a su dificultad de realización y escasa disponibilidad hacen que no sean aplicables en la práctica clínica. Teniendo en cuenta que la simplicidad y la disponibilidad son las características preferidas en los entornos clínicos, a continuación describimos las técnicas más comúnmente empleadas en este campo.

### **a. Índice de masa corporal (IMC)**

El índice de masa corporal (IMC) es un valor derivado de la masa (peso) y la altura de un individuo y representa una medida de la grasa corporal que se aplica a hombres y mujeres adultos. Su fórmula es  $IMC = \text{peso en kilos} / (\text{altura en cm})^2$ .

Este índice se considera uno de los pilares de la evaluación nutricional en la población general así como en la población con ERC. Además su disponibilidad hace que sea una herramienta de monitorización simple, muy extendida, y fácil de usar. Sin embargo, mientras que el IMC representa una excelente herramienta de estratificación de riesgo en la comunidad, su precisión en enfermedades catabólicas como la ERC es discutible. Además, dado que el IMC puede estar muy fuertemente influenciado por el estado de hidratación, un factor difícil de controlar en los pacientes con ERC, algunos autores han afirmado que el IMC probablemente sea una herramienta de evaluación deficiente del estado nutricional en este grupo de pacientes (168). Como deficiencia el IMC no es capaz de discriminar entre la cantidad de masa grasa y la masa corporal magra. Por ejemplo, un IMC alto no siempre significa el exceso de adiposidad y un  $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$  no excluye la presencia de exceso de la misma tampoco.

Como ejemplo de esta situación, Agarwal y colb. (29) en un estudio en 77 pacientes con ERC no dializados en EE.UU., mostraron que el punto de corte de  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$  clasificó inapropiadamente al 25% de los participantes en comparación con la pletismografía por desplazamiento de aire (considerada gold estándar). Asimismo, resultados de un estudio sueco incluyendo 284 pacientes prevalentes y 209 pacientes incidentes en HD, mostraron que más del 50% de los pacientes con exceso de adiposidad medida por pliegue cutáneo fueron clasificados erróneamente al usar los puntos de corte del IMC establecidos (169).

No obstante es necesario resaltar que un IMC bajo ha sido reportado de forma consistente como un predictor de mal pronóstico en pacientes en HD (170). Por lo tanto, el uso de IMC en la evaluación nutricional de los pacientes de diálisis parece válido, aunque probablemente se deba utilizar en combinación con otros marcadores nutricionales.



**b. Antropometría**

La antropometría comprende un conjunto de medidas que proporcionan una visión general de la composición del cuerpo humano, como los pliegues cutáneos, circunferencias y dimensiones óseas. Las medidas antropométricas describen el tamaño del cuerpo, la gordura y la delgadez de los pacientes evaluados. En general estas técnicas tienen bajo coste, son simples y fáciles de usar, no son invasivas y están relativamente libres de dolor, ventajas que hacen que su uso sea común en la práctica clínica.

El uso de pliegues cutáneos como medida de estimación de la grasa corporal se ha convertido en una de las técnicas antropométricas más comúnmente usadas en la valoración del estado nutricional. El objetivo principal de la medición de los pliegues cutáneos es estimar la cantidad y distribución del tejido adiposo subcutáneo, el cual varía con la edad, el género y el tipo de población estudiada (171).

Al igual que con la mayoría de las técnicas utilizadas en la evaluación de la composición corporal, existen algunas limitaciones asociadas a la medición de pliegues cutáneos. Estas limitaciones han sido bien documentadas e incluyen factores operador dependientes así como variaciones inter e intra-sujeto difíciles de controlar. De igual manera la medición en pacientes obesos puede ser complicada ante la dificultad de palpar la interfaz de grasa/músculo dificultando la obtención de mediciones interpretables.

**c. DEXA (absorciometría dual de rayos X)**

Originalmente desarrollada para el análisis del compartimento óseo, especialmente para el estudio clínico de la osteoporosis, es una técnica que en los últimos años ha sido utilizada como un método potencial de referencia para la evaluación de la composición corporal. Mediante esta técnica la composición corporal se determina midiendo la atenuación diferencial del hueso, grasa y tejido magro (rica en agua) con el uso de haces radiológicos de baja y alta energía (70 kVp y 140 kVp). Entre sus ventajas se describen la facilidad y rapidez de su uso, una exposición mínima de radiación (5 mrem) y la total ausencia de dolor o molestias relacionadas con la técnica. DEXA es un método conveniente para la medición de la composición corporal en individuos sanos, y con potencial para el uso en pacientes en diálisis. Una de sus principales limitaciones,

importante en pacientes con ERC, es su incapacidad para diferenciar entre el agua intracelular (ICW) y el agua extracelular (ECW) (172). Asimismo es necesario tener en cuenta que al igual que sucede con el resto de técnicas con mediciones indirectas de la composición corporal (incluyendo la bioimpedancia), DEXA esta diseñada para individuos sanos, en los que los supuestos de los parámetros de composición corporal se consideran estáticos (173).

#### **d. Bioimpedancia**

El análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA) se ha convertido en una técnica muy utilizada para la valoración de la composición corporal y la estimación del agua corporal. Esta ha sido ampliamente valorada por su carácter no invasivo, seguridad, facilidad de uso, portabilidad y costo relativamente bajo en comparación con otros métodos disponibles.

La BIA está basada en la oposición del cuerpo al paso de una pequeña corriente eléctrica alterna, y es el resultado de dos componentes: la resistencia al paso de la corriente y la reactancia, que determina la capacidad de las células para almacenar energía (174).

En función de la frecuencia de la corriente alterna aplicada, la BIA puede clasificarse en mono-frecuencia (50 kHz) y multifrecuencia (entre 5 y 1.000 kHz), siendo esta última capaz de diferenciar las proporciones de fluido intracelular y extracelular.

En los pacientes en diálisis la BIA se ha considerado como una herramienta de gran utilidad en la práctica clínica, donde es usada tanto para el control de la hidratación como para la valoración nutricional y su evolución.

La BIA ha sido extensamente validada en poblaciones de sujetos sanos para la valoración de la composición corporal, sin embargo existen algunas dudas en relación a la precisión de estas medidas en poblaciones especiales, particularmente aquellos con geometría anormal del cuerpo y/o con alteraciones en el balance hídrico (175).

Además, sigue estando poco claro si la bioimpedancia puede proporcionar estimaciones del tejido magro total lo suficientemente precisas y significativas para identificar apropiadamente las personas con problemas de desnutrición y/o para controlar eficazmente los cambios en respuesta a las intervenciones nutricionales.

Debido a la cuestionable validez de las medidas (estimaciones) de masa magra y masa grasa proporcionadas por la bioimpedancia, en los últimos años existe un creciente

interés en la utilidad de los datos primarios de la misma, por su potencial para contribuir a la evaluación del estado nutricional más certera (175). Entre ellos, el ángulo de fase merece una atención especial.

### *Ángulo de fase*

El ángulo de fase es obtenido del arco tangente del ratio de la reactancia sobre la resistencia, y traduce las principales características de las membranas celulares, incluyendo la capacitancia, integridad y permeabilidad, así como el tamaño global y la hidratación de las mismas. Un ángulo de fase más alto indica proporcionalmente mayor reactancia para una resistencia dada, que ha sido interpretado como para mayor número de membranas celulares intactas. Por el contrario, un menor ángulo de fase ha sido interpretado como la pérdida celular y la disminución de la integridad de las membranas celulares (175). El reto principal de la utilización del ángulo de fase como medida de evaluación clínica es la falta de consenso sobre los valores de referencia para la identificación de la malnutrición.

Sin embargo, diferentes estudios han encontrado que valores menores de ángulo de fase se han relacionado con peores resultados y menor supervivencia en distintas poblaciones de pacientes en diálisis (176, 177).

Es probable que investigación adicional en este campo permita en un futuro estandarizar los valores de ángulo de fase para ser utilizados como un parámetro de evaluación nutricional adicional de la práctica clínica.

### **2.3.3 Sistemas de puntuación nutricional**

Dada la complejidad de los trastornos nutricionales observados en los pacientes en diálisis, ciertos grupos de trabajo han propuesto que ningún parámetro de forma individual tiene capacidad de proporcionar un diagnóstico certero y fiable de DPE (178), razón por lo que ha sido propuesto el uso de sistemas de puntuación nutricionales.

Las escalas nutricionales más utilizadas en la evaluación del DPE en el paciente en diálisis incluyen la valoración global subjetiva (VGS) y el Índice Malnutrición-Inflamación (MIS en inglés) (179). Estas herramientas combinan información sobre la historial del paciente (cambio de peso, problemas gastrointestinales, cambios en la

ingesta dietética, capacidad funcional y en el caso de MIS algunos parámetros bioquímicos) con la exploración física del paciente. La VGS difiere de MIS en que no requiere el uso de parámetros bioquímicos. Ambas herramientas han demostrado ser importantes predictores de mortalidad en esta población de pacientes (180). Son en general fáciles de implementar, pero es necesario sopesar sus limitaciones. En general dependen de la pericia y entrenamiento del personal y por tanto es recomendable que la misma persona realice las determinaciones, que en cierta medida son “subjetivas” y dependen de la práctica clínica. Por ello, pueden no ser muy sensibles a cambios en el estado nutricional durante periodos relativamente cortos (6 meses).

## **2.4 Intervenciones nutricionales en pacientes en hemodiálisis**

Los esfuerzos dirigidos a corregir la malnutrición y la reducción de la morbilidad y morbilidad asociada a ésta deberían ser prioritarios en la práctica clínica.

En el capítulo dos hemos descrito que la malnutrición en pacientes con ERC (DPE) está condicionada no solo por una deficiencia en la ingesta de nutrientes sino que también implica un aumento en el catabolismo de las reservas corporales facilitado por factores tales como la inflamación y la técnica de diálisis. Si bien puede argumentarse que el manejo de un síndrome tan complejo únicamente mediante un incremento en el aporte nutricional puede ser insuficiente, la evidencia existente sugiere que las intervenciones nutricionales (asesoramiento, suplementación nutricional oral o parenteral, y otros) son efectivas y pueden mejorar el estado nutricional de los pacientes en diálisis (181).

### **2.4.1 Aspectos generales**

Una amplia evaluación nutricional, dietética, y de apetito es obligatoria como parte de la atención integral de los pacientes de diálisis, lo que nos permitirá la identificación de posibles problemas médicos, psicológicos o sociales que podrían afectar el estado nutricional (182).

Asimismo es necesario recordar que la prescripción de una dosis de diálisis adecuada, el tratamiento de la acidosis metabólica, el control de la sobrecarga de volumen y el tratamiento de las comorbilidades, así como la erradicación de las posibles causas de la inflamación (ej. uso de catéteres venosos centrales) tanto como sea posible es fundamental para alcanzar una mejoría en el estado nutricional.

En pacientes desnutridos, se recomiendan sesiones cortas de HD diarias o diálisis nocturnas largas como tratamiento adyuvante durante 6-12 meses (183). El efecto positivo de esta estrategia parece estar relacionado con una menor sobrecarga hídrica, menor necesidad de medicamentos y restricciones en la dieta, mejor control de la presión arterial y fosfato. Además, el aumento en el número de sesiones de diálisis a través de la hemodiálisis diaria de corta duración o hemodiálisis nocturna (HD) ha demostrado ser útil para mejorar el apetito y la ingesta de alimentos (184, 185).

#### **2.4.2 Consejo dietético**

Un soporte nutricional adecuado puede mantener y/o corregir las reservas corporales y mejorar el estado nutricional.

La ingesta recomendada de energía y proteínas para los pacientes en HD es de 30-35 kcal/kg/día y 1.2 g de proteína/kg/día, respectivamente (183), cifras que de forma frecuente no son alcanzadas por los pacientes en diálisis (186). Entre las opciones terapéuticas propuestas, el asesoramiento dietético realizado por personal capacitado se ha mostrado como una estrategia útil en pacientes en diálisis. En un estudio de intervención longitudinal multicéntrico con 6 meses de seguimiento y 731 pacientes en HD en 34 unidades de diálisis en Portugal, los autores encontraron un aumento significativo en el porcentaje de pacientes con una tasa de catabolismo proteico normalizado (nPCR)  $\geq 1$  g/kg/día, de 66.5% a 73.5% ( $p = 0.002$ ) (187). Asimismo encontraron una disminución significativa en la prevalencia de la hiperkalemia, hipofosfatemia y también una mejora en la relación de Ca/P (187). Resultados similares se han observado en otros estudios (188, 189).

Esta evidencia apoya la ejecución de estrategias nutricionales preventivas, incluido el asesoramiento nutricional adaptado a cada etapa de la ERC y la modalidad de diálisis, para reducir y/o prevenir la malnutrición y algunas de las condiciones de DPE y pone de relieve la importancia de que las unidades de diálisis, aseguren el acceso al asesoramiento dietético para todos sus pacientes.

### **2.4.3 Suplementos nutricionales orales**

La suplementación nutricional oral ha sido descrita como una estrategia terapéutica válida para mejorar el estado nutricional en diferentes condiciones clínicas.

En el caso de los pacientes renales, un grupo con características especiales, se han diseñado suplementos nutricionales orales (SNO) específicos para proporcionar la cantidad adecuada de energía, proteínas, vitaminas y minerales, con cantidades limitadas de potasio, fosfato y fluidos. Estos están disponibles como fuentes de energía o de proteína o como combinación de ambos; y pueden encontrarse en forma de alimentos sólidos, polvos o formulaciones líquidas. Hoy por hoy, no existe consenso en cuanto al tipo, tiempo de inicio y duración de la suplementación enteral en pacientes con ERC.

### **2.4.4 Suplementación oral intradiálisis**

Las proteínas del organismo están en un estado constante de anabolismo (síntesis) y catabolismo (descomposición). El flujo de los aminoácidos que se desplazan a través de este proceso de recambio se conoce como el pool de aminoácidos. Los aminoácidos provenientes del catabolismo muscular y de la ingesta dietética suplementan aminoácidos al pool para ser usados posteriormente en la síntesis de proteínas de tipo tanto estructural (muscular) como funcionales (hepáticas). Cuando las necesidades corporales exceden la disponibilidad de aminoácidos en el pool, las reservas corporales proteicas son catabolizadas con el fin incrementar la cantidad de aminoácidos disponibles para mantener el anabolismo (190).

El proceso de diálisis es considerado como un momento de alto catabolismo, que como se explicó previamente se debe en parte a la pérdida de aminoácidos en el dializado. Se ha observado que los pacientes en hemodiálisis experimentan una caída importante en los niveles de aminoácidos plasmáticos durante la primera hora de la sesión de diálisis, como consecuencia de la permeabilidad de la membrana de diálisis y de la ausencia de aminoácidos en el dializado. La caída de aminoácidos es aproximadamente del 30% respecto al estado de ayuno (la misma que esta disminuida frente a controles sanos), una situación dramática y poco común en la fisiología humana. Se cree que como consecuencia de la falta de aminoácidos libres suficientes, el cuerpo reacciona en primer lugar, deteniendo la síntesis de proteínas y, en segundo lugar catabolizando las reservas

proteicas (principalmente procedentes del músculo) como se explicó previamente. Estos procesos dan como resultado un nivel de aminoácidos en plasma estable durante la sesión de diálisis hasta la finalización de la misma (108).

En base a este conocimiento se ha propuesto que la pérdida de proteínas asociadas a este evento catabólico podría prevenirse mediante la restauración de los niveles plasmáticos de aminoácidos durante la sesión de diálisis, ya sea por infusión intravenosa o por suplementación enteral. Ambas intervenciones resultan en una respuesta anabólica.

Desde otro punto de vista, algunos estudios han demostrado que la ingesta alimentaria de los pacientes en diálisis es menor en los días de tratamiento en comparación con los días de tratamiento (186), lo cual es más evidente en pacientes que no reciben alimentación o refrigerio durante las sesiones. Este hallazgo sugiere que una suplementación alimentaria proporcionada durante este período de aumento de la demanda y bajo aporte, posiblemente puede interrumpir este ciclo de desgaste, y refleja que el momento intradiálisis es una importante diana terapéutica para mejorar la ingesta nutricional y prevenir o mejorar el estado nutricional de los pacientes. Algunos grupos han investigado el impacto de esta estrategia obteniendo diferentes resultados clínicos, muchos de los cuales sugieren una disminución del catabolismo y mejora del estado nutricional e incluso un efecto positivo en la supervivencia (191). Los estudios se resumen en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Resumen de los estudios con suplementación nutricional oral intradiálisis.

Autores	Año	n	Tipo de intervención	Duración	Criterio de inclusión nutricional	Marcador evaluado	Resultado positivo o negativo	Cumplimiento	Observaciones
Únicamente suplementación nutricional									
Beddhu S., y colb (192)	2015	50	45 g de suplemento con proteína líquida	24 semanas	Pacientes inflamados (PCR >3 mg/L)	Albúmina MAMC PNA IMC QoL	Aumento de la ingesta de proteínas. No hay cambio en la masa muscular, la albúmina plasmática o la calidad de vida.	No comunicado	No hay grupo control.
Tomayko E., y colb (193)	2015	38	Tres grupos: 1) Proteína suero 2) Proteína soja 3) Control	6 meses	No especificación del estado nutricional	Composición corporal (DEXA) Función física PCR IL-6	Reducción significativa de IL-6 y mejora en los parámetros de función física. No cambios composición corporal.	No comunicado	Administrado antes de empezar la diálisis.



## INTRODUCCIÓN

Shah A., (194)	y colb 2014	77	Nepro HP (8.1 g proteína; 1.8 kcal por cada 100 mL)	3 semanas	No especificación para el estado nutricional	Albúmina Peso Hb	Positivo Aumento significativo de los niveles de albúmina (de 3.01 a 3.85 g/dL) También aumento en peso y Hb.	No comunicado	Albúmina muy baja al inicio del estudio Ningún grupo de control. No hay información sobre el número de latas y frecuencia. Tal vez no se administró durante la diálisis (sin información)
Sezer S., (195)	y colb 2014	62	Nutrena, Abbott vs control	6 meses	Diagnosticados como malnutridos (albúmina <4g/dL y/o pérdida ≥5% del peso seco en los últimos 3 meses)		Mejora significativa de albúmina, peso, y dosis de EPO	No comunicado	No randomización. Decisión del paciente. No fueron administrados necesariamente durante la diálisis sino a lo largo del día. Refrigerio provisto durante la diálisis. Grupos significativamente diferentes al inicio del estudio.

Weiner D., y colb (191)	2014	2700	Protocolo de suplemento nutricional. 15 gr de proteína oral (Pro-Stat 30mL) en cada sesión de diálisis	Variable: Hasta llegar albúmina de 4gr. Análisis retrospectivo	Albúmina $\leq 3.5$ g/dL	Mortalidad global. Cambio en los niveles de albúmina en el tiempo.	29% reducción en la mortalidad global.	No comunicado	Estudio retrospectivo “propensity-match”
Alkrehshi W., y colb (196)	2013	75	Nepro al final de cada sesión de diálisis	6 meses	Diagnóstico de desnutrición por VGS, albúmina $<3.7$ g/dL, y otros prealbúmina $<30$ mg/dL o colesterol $<200$ mg/dL.	Cambio en los niveles de albúmina y aumento de la masa libre de grasa en pacientes tratados.	Mantenimiento de los niveles de albúmina y aumento de la masa libre de grasa en pacientes tratados.	No comunicado	
Lacson E., y colb (197)	2012	5227	Suplemento nutricional durante diálisis (3xsemana) a escoger entre NeproCarb Steady, ProStat RC, Zone Perfect, VitalProteinRX.	1 año o hasta alcanzar niveles de albúmina $\geq 4$ g/dL.	Albúmina $\leq 3.5$ g/dL	Mortalidad global.	Reducción de hasta 34% en mortalidad en el grupo tratado.	Un promedio de 72 $\pm$ 59 tratamientos fueron consumidos por paciente.	Estudio retrospectivo
Scott MK., y colb (198)	2009	88	Nepro $\geq 1$ en cada sesión.	3 meses	No criterios de inclusión o exclusión para estado nutricional.	Marcadores bioquímicos. QoL.	Decremento significativo de los niveles de albúmina en el grupo control. Mejora en los parámetros de QoL en el grupo intervención.	Mas del 80% de la terapia prescrita fue consumida.	Estudio no randomizado. Los suplementos fueron administrados antes o inmediatamente después de la sesión de diálisis.

## INTRODUCCIÓN

Caglar K., y colb (199)	2002	85	Nepro en sesión	6 meses	Criterios de malnutrición	de Albúmina	Aumento significativo en los niveles de albúmina y prealbúmina.	No comunicado	Estudio randomizado. No grupo control, pero periodo de 3 meses de observación previa.
<b>Suplementación nutricional + intervención adicional</b>									
Sohrabi Z., y colb (200)	2016	92	4 grupos: 1) Proteína de suero 2) Proteína de suero + Vit E 3) Vit E 4) Control	8 semanas	Criterios de desnutrición por VGS >7	VGS MIS Albúmina IMC PCR	Mejoría en las escalas VGS y MIS	No comunicado	Corta duración
Hristea D., y colb (201)	2016	21	Ejercicio + nutrición vs. sólo nutrición  (nutrición: consejo dietético + SNO o NPID cuando necesario)	6 meses	Pacientes con criterios de DPE	Albúmina Prealbúmina PCR IMC LTI FTI Función física QoL	No hay diferencias en los parámetros nutricionales. Efecto positivo en la función física y la calidad de vida.	87.7% para la parte de ejercicios	No específica cuántos recibieron suplementación nutricional.

## INTRODUCCIÓN

Rattanasompattikul M., y colb (202)	2013	93	4 grupos: SNO (Nepro + Oxepa) PTX SNO + PTX Placebo	16 semanas	Albúmina <4 g/dL por mas de tres meses consecutivos.	Marcadores nutricionales e inflamatorios	Aumento pequeño pero significativo de los niveles de albúmina. También aumento en los niveles de prealbúmina en el grupo SNO.	No comunicado	La intervención fue administrada en diálisis pero se proveía de la misma dosis para llevar a casa y tomar los días de no diálisis.
Dong J., y colb (203)	2011	32	2 grupos: SNO (Nepro, 2 latas x sesión) SNO+ ejercicio de resistencia.	6 meses	No criterios de estado nutricional.	Masa magra	Incremento de peso en la cohorte global. No se observaron diferencias en los cambios en la composición corporal entre grupos.	SNO 87% SNO+EX 76%	No tiene grupo control.
n, número de participantes; PCR, proteína C-reactiva; MAMC, circunferencia media del brazo; PNA, producción de nitrógeno proteico, IMC, índice de masa corporal; QoL, calidad de vida; Hb, hemoglobina; EPO, eritropoyetina; VGS, valoración global subjetiva; SNO, Suplementos nutricionales orales; NPID, nutrición parenteral intradiálisis; DPE, desgaste proteico energético; LTI, índice de tejido magro; FTI, índice de tejido graso; PTX, pentoxifilina; LBM, masa magra.									

Entre las ventajas descritas, la administración de suplementos intradiálisis es factible y agradable para el paciente, y en principio, fácil de ejecutar. Además, al ser el personal de diálisis el encargado de la administración y supervisión de los suplementos nutricionales el cumplimiento de la intervención asegura ser mejor.

En contraposición esta estrategia tiene no pocos detractores. Su preocupación se basa en potenciales efectos adversos como el riesgo de hipotensión postprandial y la reducción en la eficiencia de la diálisis, el desarrollo de síntomas gastrointestinales, dificultad en el control de la higiene, aumento de la carga del personal, así como limitaciones financieras, entre otros (12). Sin embargo, pocos son los datos disponibles en cuanto al riesgo real y la incidencia de efectos adversos asociadas a esta intervención. En lugar de ello muchas de las inquietudes se basan en pruebas anecdóticas de la práctica clínica que deberían ser investigadas en ensayos bien controlados. La lista de ventajas y desventajas de intradiálisis suplementación oral se resumen en la **tabla 5**.

**Tabla 5. Ventajas y desventajas de la administración de suplementos nutricionales orales intradiálisis**

Ventajas	Desventajas
Estrategia factible y agradable para el paciente.	Hipotensión postprandial, Riesgo de aspiración,
Menos carga de almacenamiento de suplementos en casa.	Aumento en la carga al personal de diálisis.
La administración supervisada de la administración de suplementos nutricionales	Mayor dificultad en el control de la diabetes y el fósforo Restricciones financieras.
Mejor cumplimiento "Estrategia económicamente viable".	

#### 2.4.5 Nutrición parenteral intradiálisis

Aunque la vía gastrointestinal es siempre la preferida para la suplementación nutricional, el aporte parenteral de nutrientes, especialmente durante el procedimiento de diálisis, es seguro, eficaz y conveniente para las personas que no toleran la

administración oral o enteral de los mismos (204, 205). El problema con esta estrategia nutricional es la falta de consistencia en los resultados obtenidos tras este tipo de intervención, debido principalmente a tamaños muestrales pequeños. Además, la elegibilidad del paciente para este tipo de apoyo nutricional está ampliamente restringida, y es más costosa que otras intervenciones nutricionales.

La nutrición parenteral intradiálisis (NPID) tiene la ventaja de proporcionar calorías y proteínas durante el tratamiento de HD sin la necesidad de establecer una línea venosa central, y puede ser administrada durante las habituales 4 horas que dura la sesión de diálisis. Otras ventajas son que la cantidad de nutrientes puede ser fácilmente regulada y la existencia de trastornos funcionales gastrointestinales o el cumplimiento del paciente no tiene una influencia sobre el efecto de la intervención. Además, el fluido que se administra con los nutrientes se elimina durante la sesión de diálisis en curso, por lo tanto no interfiere en las actividades y la calidad de vida del paciente.

En general, la NPID ha demostrado ser segura, con una tasa de complicaciones muy baja, sin embargo, existen también algunas desventajas. La nutrición parenteral es una estrategia terapéutica significativamente más costosa que requiere de condiciones muy estrictas de preparación y manipulación, implicando la participación de personal de la farmacia del hospital y, probablemente, el aumento de la carga de personal de diálisis. Además, la preparación no puede ser almacenada durante largo tiempo. Asimismo ciertos efectos adversos de tipo metabólico como hipoglucemia, hiperglucemia y la hipertrigliceridemia se puede producir, a pesar de que se puede evitar fácilmente mediante monitorización de laboratorio convencional.

Algunos estudios han demostrado un efecto positivo en el estado metabólico/nutricional de los pacientes en diálisis con la administración de nutrición parenteral (206). Sin embargo a diferencia de lo que sucede con la suplementación oral, los efectos anabólicos intradiálisis al parecer tienden a desaparecer en el período posterior a la diálisis inmediata, cuando los nutrientes ya no son administrados (207).

Por otro lado, un estudio presentado por Cano y colb. (208) en el que se evaluó la efecto en la supervivencia de dos intervenciones nutricionales, NPID + suplementación oral versus suplementación oral sola en un grupo de pacientes en diálisis, la mortalidad a 2 años, fue similar en los dos grupos mencionados (39% en el grupo control y el 43% en

el grupo IDPN), sugiriendo que la suplementación nutricional oral es igual de efectiva que IDPN cuando la ingesta oral es posible.

#### **2.4.6 Otras intervenciones**

##### **a. Proceso de atención de la nutrición como método sistemático en la práctica clínica.**

Recientemente, la Academia de Nutrición y Dietética ha propuesto la implementación de un proceso de atención nutricional (PAN), con el objetivo de proporcionar atención nutricional “a medida” a los pacientes renales en las distintas etapas de la enfermedad renal (209, 210). Este concepto ha sido definido como un método sistemático de resolución de problemas que puede ser utilizado por los especialistas en nutrición para realizar una valoración crítica del estado nutricional y tomar decisiones frente a los distintos problemas nutricionales encontrados, proporcionando así una atención nutricional de calidad, segura y eficaz (211). Este método consiste en cuatro etapas consecutivas: evaluación nutricional, diagnóstico, intervención y seguimiento o evaluación nutricional.

##### **b. Actividad física**

La actividad física es bien conocida como una condición estimulante y anabólica. A pesar de que la actividad física es esencial para la prevención y el tratamiento de la mayoría de las enfermedades crónicas, el ejercicio rara vez se prescribe en pacientes con ERC y pacientes sometidos a diálisis presentan tasas altas de sedentarismo (99). Además, la actividad física reducida se ha asociado con masa muscular disminuida y pobre rendimiento físico (101).

Algunos estudios han demostrado los beneficios que la actividad física tiene en los pacientes de diálisis, ya sea en términos nutricionales como en calidad de vida. Una revisión sistemática que incluye 59 ensayos clínicos, encontró evidencia consistente de los efectos positivos del ejercicio aeróbico sobre la aptitud física, la fuerza muscular y la calidad de vida en pacientes con ERC (212). Del mismo modo, una revisión Cochrane que incluye cuarenta y cinco estudios y 1863 participantes de ensayos para mejorar la actividad física en la ERC concluyó que hay evidencia de efectos significativos

beneficiosos del ejercicio regular sobre la aptitud física, la capacidad de caminar, parámetros cardiovasculares (por ejemplo, presión arterial y frecuencia cardíaca), la calidad de vida y ciertos parámetros nutricionales en adultos con enfermedad renal crónica (213). Los autores encontraron que el ejercicio regular (independientemente del tipo, intensidad, duración de la intervención o supervisión) tiene un efecto positivo sobre los niveles de albúmina y prealbúmina y en el consumo de energía. Por lo tanto, los beneficios del ejercicio en los pacientes de diálisis están bien establecidos, apoyando que la prescripción de actividad física debe ser considerada como un componente importante del tratamiento en todas las etapas de la enfermedad renal crónica y en especial de diálisis.

Por último, se ha propuesto que la combinación de suplementos nutricionales y ejercicio podría conseguir mejores resultados que la administración de suplementos nutricionales de forma aislada. El objetivo de combinar la intervención nutricional con la actividad física es aumentar los efectos anabólicos de la administración de suplementos nutricionales, sin embargo los resultados en este campo son no concluyentes (201, 203).

### **c. Otras intervenciones anabólicas**

En caso de que la suplementación nutricional no sea suficiente para mejorar el estado nutricional en los pacientes en diálisis, se ha propuesto tratamientos farmacológicos adyuvantes de carácter anabólico, como el uso de andrógenos. Asimismo, el uso de medicación orexigénica ha sido probado en ciertos estudios. Por ejemplo, hay evidencia de que la administración de grelina mejora significativamente la ingesta de alimentos, tanto en pacientes que reciben diálisis peritoneal y HD (214, 215). La grelina se ha descrito como una hormona orexigénica con acciones a nivel cerebral y en el estómago regulando de esta forma el apetito. Estudios en población española han demostrado que los pacientes urémicos con anorexia muestran niveles plasmáticos de grelina relativamente más bajos que los niveles observados en los pacientes obesos o en pacientes con apetito normal (216). Otros estudios usando acetato de megestrol han sido descritos aunque el beneficio de estas intervenciones es aún discutible (217).



### **3 JUSTIFICACIÓN**

Una de las complicaciones más observadas en los pacientes en diálisis es la malnutrición, con una prevalencia que oscila entre el 18 al 75% según diferentes estudios. En este grupo de pacientes la malnutrición se ha relacionado con pobres resultados clínicos entre estos una mayor mortalidad. Por ello, se han planteado diferentes estrategias terapéuticas desde el punto de vista nutricional con el objetivo de mejorar el estado nutricional de estos pacientes, aunque los resultados de estas estrategias son aún poco contundentes y confusos. Entre las posibles estrategias abordadas, la administración de suplementos nutricionales durante la diálisis ha ganado relevancia por su potencial beneficio al ser administrada durante uno de los periodos más catabólicos de los pacientes en hemodiálisis. Además al ser controlada por el personal de diálisis, tiene como ventaja un mejor cumplimiento de la intervención.

## **4 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **4.1 Hipótesis**

#### **a. Conceptual**

- Los niveles de prealbúmina por debajo de 30mg/dL son un marcador de malnutrición. La administración de suplementos nutricionales intradiálisis induce un aumento en los niveles de prealbúmina en los pacientes en hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa.

#### **b. Operativa**

- La administración de suplementos nutricionales intradiálisis mejora en al menos tres mg/dL los niveles de prealbúmina en los pacientes en hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa.

### **4.2 Objetivos**

#### **a. Principal**

- Evaluar si la suplementación proteica oral intradiálisis consigue una mejora en el estado nutricional, determinado por el incremento en los niveles de prealbúmina, en los pacientes en hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa.

#### **b. Secundarios**

- Valorar si la administración de suplementos nutricionales proteicos orales intradiálisis produce variaciones en diferentes parámetros bioquímicos (nutricionales e inflamatorios) en los pacientes en hemodiálisis.

- Evaluar si la administración de suplementos nutricionales intradiálisis conlleva cambios en la composición corporal (medida por bioimpedancia) en los pacientes en hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa.
- Determinar si la suplementación proteica oral intradiálisis tiene efecto sobre la supervivencia en nuestra cohorte de pacientes en hemodiálisis.

## **5 MATERIAL Y METODOS**

### **5.1 Diseño del estudio**

Se realizó un ensayo clínico experimental de no inferioridad. El estudio fue diseñado de tipo abierto, controlado en dos grupos paralelos, usando una aleatorización 1:1. La aleatorización se realizó tomando en cuenta el nivel de prealbúmina ideal (30 mg/dL). Este estudio fue llevado a cabo en la unidad de hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Severo Ochoa.

### **5.2 Participantes**

Se evaluaron para su inclusión en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años en programa de hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa a Octubre del 2013 que cumplieron los criterios de inclusión. Además de la edad, los pacientes debían estar en el programa al menos durante más de tres meses y manifestar su deseo de participar.

#### **a) Criterios de inclusión**

Se incluyeron en estudio a los pacientes que cumplieron las siguientes condiciones:

- Mayores de 18 años.
- Que se encontraban en hemodiálisis al menos 3 meses al momento del inicio del estudio.
- Aceptaron participar en el estudio.

#### **b) Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio a los pacientes que cumplieron las siguientes condiciones:

- No cumplían los criterios de inclusión
- Presentaban valores aberrantes de prealbúmina (prealbúmina <10 mg/dL o > de 40 mg/dL).
- Procesos activos que condicionan mayor desgaste nutricional que el propio que conlleva la enfermedad renal [por ejemplo

embarazo, procesos neoplásicos activos no controlados, procesos infecciosos agudos severos, cardiopatía avanzada (caquexia cardiaca), VIH, entre otras].

- Alteración funcional conocida del tracto gastrointestinal.
- Negativa a participar en el estudio.

### **5.3 Configuración del estudio**

Este estudio se llevó a cabo en la unidad de hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa desde Octubre de 2013 a Abril del 2014. El Hospital Severo Ochoa es un hospital universitario de *tercer nivel* y 406 camas instaladas, situado en Leganés y perteneciente al área sanitaria IX de la Comunidad de Madrid (218). El Hospital Severo Ochoa es el centro hospitalario de referencia para una población de 188.530 habitantes (población Leganés) según datos de 2016 (219). El servicio de Nefrología del Hospital Severo Ochoa tiene a su cargo la unidad de hemodiálisis con 128 puestos de hemodiálisis divididos en 4 turnos (Lunes-Miércoles-Viernes mañana y tarde; y Martes-Jueves-Sábado mañana y tarde). Además de brindar atención a la población de Leganés con ERC avanzada, la unidad de Hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa se encarga también de la población de Fuenlabrada (199.057 habitantes de acuerdo a la información obtenida del padrón de habitantes 2016 del Ayuntamiento de Fuenlabrada (220)) que requiere tratamiento renal sustitutivo, los cuales habitualmente son referidos al Hospital Severo Ochoa al alcanzar el estadio 4-5 de enfermedad renal crónica.

Según datos internos del Servicio de Nefrología, la media de pacientes prevalentes en hemodiálisis es de 108 pacientes/año con alrededor de 40 pacientes incidentes por año.

### **5.4 Intervención**

La intervención en nuestro estudio consistió en la administración de suplementos nutricionales proteicos orales durante las sesiones de hemodiálisis añadidos al desayuno/merienda habitual proporcionado por el hospital. El desayuno o merienda habitual consistía en una taza de café con leche (300 ml) acompañado de pan tostado o magdalenas. Los pacientes incluidos en el estudio fueron aleatorizados en dos grupos llamados grupo de intervención nutricional (GN) y grupo control (GC). Los pacientes

asignados al grupo de intervención nutricional recibieron además del desayuno o merienda habituales, 20 gramos de proteína entera (Proteplus NM®) disuelta en el café.

Según la ficha técnica ofrecida por el proveedor, el suplemento nutricional Proteplus NM® presenta la siguiente composición (221):

		100gr	1 sobre (20gr)
Valor Energético	kcal	379.00	75.8
	kJ	1584.0	316.8
Proteínas	g	92.2	18.4
Hidratos de Carbono	g	0.5	0.1
Grasas	g	<1.0	<0.2
Saturada	g	0.6	0.12
Monosaturada	g	0.0	0.0
Poliinsaturada	g	0.0	0.0
Colesterol	mg	18.0	3.6
Fibra	g	0.0	0.0
Na	g	0.600	0.120
Ca	mg	89.0	17.8
P	mg	50	10

Referencia obtenida en: <http://nutricionmedica.com/portfolio-view/proteplus-nm>

El sobre de suplemento nutricional fue provisto por el personal de enfermería a cada paciente incluido en el grupo de intervención en cada sesión de hemodiálisis y el cumplimiento del mismo fue registrado en el historial de hemodiálisis de cada paciente mediante el programa informático Nefrolink®.

Es necesario mencionar que la administración de suplementos nutricionales intradiálisis constituyó un aporte adicional a los requerimiento diarios. Todos los pacientes fueron sometidos previamente a una valoración nutricional, y aquellos que mostraron datos de malnutrición recibieron tratamiento en función de sus necesidades.

## 5.5 Criterios de valoración final

### a. Descripción

El objetivo primario en cuanto al estado nutricional se definió como la variación en los niveles séricos de prealbúmina. Los objetivos secundarios se definieron como los

cambios objetivados en otros parámetros bioquímicos (tanto nutricionales como inflamatorios) y en parámetros de composición corporal.

#### **b. Tiempo**

La duración del estudio fue de 24 semanas. Las determinaciones bioquímicas fueron realizadas al inicio, a las 12 semanas y a las 24 semanas de seguimiento. La determinación de parámetros de composición corporal se realizó al inicio y a las 24 semanas. Los métodos empleados en las diferentes determinaciones se describen a continuación.

#### **c. Métodos**

##### ***Datos clínicos y comorbilidades***

La historia clínica de cada paciente fue revisada con el fin de extraer, datos demográficos y de comorbilidades. El antecedente de enfermedad cardiovascular (ECV) se definió como la historia clínica de enfermedad coronaria, cerebrovascular (incluyendo accidente cerebrovascular transitorio) o enfermedad vascular periférica.

En cada paciente se registró la dosis semanal de agentes estimulantes de la eritropoyesis (EPO) definida como el número de unidades internacionales administrados por semana (U/semana). En el caso de tratamiento con darbopoetina, esta fue convertida a unidades internacionales de eritropoyetina multiplicando su dosis en microgramos por un factor de conversión de 200. Con el objeto de calcular el índice de resistencia de eritropoyetina, las unidades semanales se normalizaron para el peso corporal y se presentarán como U/kg/mg/mL en los siguientes análisis.

##### ***Análisis de laboratorio***

Las muestras de sangre se extrajeron antes de la sesión de hemodiálisis de mitad de semana. El plasma fue separado dentro de los 30 minutos siguientes a la extracción, y las muestras se mantuvieron congeladas a -70° C si no se analizaron inmediatamente.

Los niveles de prealbúmina fueron determinados en suero mediante inmunoturbidimetria y se expresaron en mg/dL. Otros parámetros nutricionales determinados fueron: urea, creatinina, albúmina así como fósforo y potasio. Todos estos parámetros fueron determinados mediante técnicas estándar de laboratorio. En cuanto a parámetros inflamatorios, los niveles de proteína C reactiva (PCR) fueron determinados mediante electroquimioluminiscencia y se expresaron en mg/L.

### ***Medida de la composición corporal***

El peso en kilogramos y la estatura en centímetros fue registrada en todos los participantes. El peso seco de cada paciente se determinó en base a criterios clínicos, siendo ajustado inmediatamente después de cada tratamiento de diálisis. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado mediante la fórmula de Quetelet:

$$IMC = \text{peso en kg} / (\text{estatura en metros})^2$$

La evaluación de composición corporal se realizó mediante bioimpedancia eléctrica. Para esta determinación se utilizó un equipo de bioimpedancia multifrecuencia (Body Composition Monitor, BCM, Fresenius Medical Care®).

La BCM proporciona no sólo una medida de sobrehidratación, sino también permite una evaluación de la composición corporal en términos de masa magra y masa grasa; facilitando así la identificación de los cambios en la composición corporal de forma longitudinal. Según la ficha técnica del fabricante (222), el sistema BCM combina la tecnología de bioimpedancia espectroscopia con un modelo fisiológico del tejido. Este modelo fisiológico del tejido se basa en las diferentes propiedades de hidratación de los tejidos en el cuerpo humano. Las diferencias fisiológicas en la distribución y cantidad de líquido (extracelular, intracelular y el líquido corporal total) permiten la determinación precisa de los tres compartimentos de tejido: masa magra (masa muscular principalmente), la masa grasa y sobrehidratación. Esta técnica que ha sido previamente validada frente a técnicas gold estándar para la determinación de composición corporal; tiene además como ventajas el ser no invasiva, ser sencilla y rápida de realizar, así como altamente reproducible.

La determinación de BIA fue realizada al inicio y al final del estudio, previo al inicio de la sesión de hemodiálisis de mitad de semana. La determinación se realizó a pie de



cama y con el paciente en decúbito supino, tras 10 minutos de reposo en dicha posición. Los electrodos fueron colocados por definición en la mano y pie derechos, excepto en pacientes portadores de fistula arterio-venosas funcionante en el lado derecho, en los cuales los electrodos se colocaron en la mano y pie izquierdos.

Los parámetros determinados fueron: sobrehidratación (SH) en litros, agua extracelular (ECW) en litros, agua intracelular (ICW) en litros, agua corporal total (ACT) en litros, cociente ECW/ICW, masa magra (MM) en kilogramos y en porcentaje, masa graso (MG), índice de masa magra (IMM), índice de masa grasa (IMG), masa celular total (MCT) y ángulo de fase (Phi50).

### **5.6 Tamaño de la muestra**

En el presente estudio se incluyó al universo de nuestra unidad de Hemodiálisis. Siendo este de 102 pacientes al momento del inicio del estudio.

### **5.7 Aleatorización**

Para la asignación de los participantes en cada uno de los grupos, se realizó una aleatorización 1:1, estratificado por el nivel de prealbúmina basal. Se utilizó el programa estadístico SPSS a través de la creación de los valores de una función uniforme (0.1).

La asignación de cada paciente incluido en el estudio fue indicada en el programa informático de hemodiálisis Nefrolink®, incluyendo la prescripción del suplemento nutricional en la pauta de tratamiento diario intradiálisis.

### **5.8 Enmascaramiento**

Para el presente estudio no se realizó enmascaramiento para ninguna de las partes involucradas.

## 5.9 Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS versión 12 (SPSS Inc., Chicago ILUSA). Las variables que siguen una distribución normal se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las variables que no siguen una distribución normal se expresan además como mediana y rango (percentil 10-90). También las variables categóricas se expresan como número y porcentaje. Un valor de p inferior a 0.05 fue considerado como criterio de significación.

Las diferencias entre grupos fueron evaluadas mediante el uso de prueba t de Student o test de Mann-Whitney según corresponda en variables cuantitativas. Asimismo la opción de muestras relacionadas o muestras no relacionadas fue usada según el caso. Para la comparaciones entre variables cuantitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado. Las correlaciones entre variables fueron realizadas mediante el test de Spearman.

Para un análisis más profundo de la variable principal, la variación de prealbúmina (llamada en adelante  $\Delta$  prealbúmina), fue calculada mediante la diferencia entre el nivel de prealbúmina final menos el nivel de prealbúmina basal.

$$\Delta \text{ prealbúmina} = \text{Prealbúmina final, mg/dL} - \text{Prealbúmina inicia, mg/dL}$$

En el global de la población, la estimación del efecto de la intervención se realizó mediante *d* de Cohen.

Además se utilizó un modelo de regresión lineal para predecir los factores determinantes en la variación de los niveles de prealbúmina. El modelo se ajustó para edad, grupo de intervención, prealbúmina inicial, comorbilidades y estado inflamatorio determinado por valores de PCR, siendo  $\Delta$  prealbúmina la variable dependiente.

Posteriormente, se realizó un análisis estratificado en función del estado nutricional basal (determinado por el nivel de prealbúmina basal) y del estado inflamatorio basal (determinado por nivel de PCR basal). Para la categorización del estado nutricional se utilizó como referente la mediana de prealbúmina de nuestra cohorte que fue de 24.95 mg/dL. Los pacientes por debajo de la mediana de prealbúmina fueron definidos como malnutridos y los pacientes con valores superiores a la mediana fueron definidos como aceptablemente nutridos. En cuanto al estado inflamatorio, se tomó como punto de referencia para la categorización el percentil 75 de la PCR de nuestra población, el mismo que fue de 12.25 mg/L. Los pacientes con valores de PCR por debajo de este

punto de corte fueron considerados no inflamados mientras que los que presentaron valores por encima del punto de corte fueron definidos como inflamados.

La variación de los niveles de prealbúmina en el grupo control durante el seguimiento, fue asumida como la influencia de la evolución natural de la enfermedad renal en el estado nutricional. Con el objetivo de estudiar el efecto de la intervención eliminando este factor de confusión, se estudió el  $\Delta$  prealbúmina en el grupo intervención tras la normalización de éste a cero en el grupo control en cada estrato.

Finalmente, se utilizó un modelo lineal univariante para estudiar la relación de la intervención y el estado nutricional y/o el estado inflamatorio sobre  $\Delta$  prealbúmina (variable dependiente).

Para el análisis de las variables secundarias se realizaron comparaciones entre los valores basales y los valores a las 12 y 24 semanas. Para cada una de las variables se calculó su variación ( $\Delta$ ) de manera similar a la descrita para la prealbúmina. Todos los análisis fueron estratificados para el estado nutricional basal. El efecto de la intervención sobre las diferentes variables fue estudiado mediante un modelo lineal univariante ajustado por el grupo de intervención y el estado nutricional, repetido para cada variable estudiada. Al igual que lo descrito en relación a la prealbúmina, la normalización a cero del grupo control fue realizada para cada una de las variables.

El cumplimiento de la intervención fue medido como la media de sobres consumidos por pacientes, y la correlación entre el número de sobres consumidos y la variación de prealbúmina fue estudiada.

Por último, el análisis de supervivencia se realizó usando el estimado de supervivencia de Kaplan-Meier.

### **5.10 Financiación**

La financiación de este estudio estuvo basada en una beca para estudios de Doctorado concedida por el Instituto Ecuatoriano de Crédito y Becas IECE actualmente Instituto de Fomento al Talento Humano, institución del Gobierno Ecuatoriano.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Características de la población.

Ciento dos pacientes de la unidad de hemodiálisis del Hospital Severo Ochoa fueron invitados a participar en el presente estudio, de los cuales 85 pacientes dieron su consentimiento y fueron reclutados. De estos, 15 pacientes presentaron algún criterio de exclusión (valores aberrantes de prealbúmina  $n=4$ , cardiopatía avanzada  $n=4$ , proceso infeccioso agudo severo  $n=5$ , VIH  $n=1$ , alteración severa del tracto gastrointestinal  $n=1$ ). Por lo tanto, 70 pacientes fueron incluidos en el estudio y asignados aleatoriamente a uno de los grupos de estudio: grupo intervención nutricional (GN) y grupo control (GC).

Entre los pacientes incluidos en el estudio, el 66% eran hombres. La edad media era de  $64 \pm 13$  años. El 44% de la población tenía una historia de Diabetes Mellitus y el 50% tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular. Además el 30% había recibido previamente un trasplante de riñón (no funcionando al momento del estudio). En la **Tabla 6** se resumen los datos demográficos y relacionados con la técnica de hemodiálisis al inicio del estudio, tanto de forma general como en función de los grupos de estudio por separado. Ninguna diferencia en cuanto a edad, sexo o comorbilidades fue evidente entre los dos grupos, aunque el grupo de intervención presentó una prevalencia de Diabetes Mellitus ligeramente superior. Además, no hubo diferencias en cuanto al tipo de acceso vascular, el tipo de hemodiálisis (convencional versus hemodiafiltración) o el número de horas semanales de tratamiento.

De igual manera, la **Tabla 7** resume los parámetros bioquímicos y la **Tabla 8** los parámetros de composición corporal. No se evidenciaron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los parámetros bioquímicos o de composición corporal. Al inicio del estudio, el porcentaje de pacientes que estaban en tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis fue mayor en el grupo de intervención ( $p=0.057$ ). Sin embargo, entre los pacientes sometidos a esta terapia no se objetivaron diferencias en las dosis de eritropoyetina utilizada entre los dos grupos de estudio.

**Tabla 6. Características generales de la población y en función de los grupos de estudio.**

	Todos n=70	Control n=35	Intervención n=35	p valor
DATOS DEMOGRÁFICOS				
Edad, años	64.1 ± 12.5	63.8 ± 13.9	64.4 ± 11.2	0.843
Hombres, n, %	46 (66%)	22 (63%)	24 (69%)	0.615
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26.1 ± 4.1	26.0 ± 5.4	26.1 ± 4.1	0.883
TAS, mmHg	138 ± 24	139 ± 28	138 ± 21	0.880
TAD, mmHg	70 ± 13	71 ± 12	70 ± 13	0.749
ECV (presencia)	35 (50%)	18 (51%)	17 (49%)	0.811
DM (presencia)	31 (44%)	12 (34%)	19 (54%)	0.092
TX previo (SI)	21 (30%)	10 (29%)	11 (31%)	0.794
I. Charlson	6.95 ± 2.50 <sup>1</sup>	6.81 ± 2.67 <sup>1</sup>	7.09 ± 2.36 <sup>1</sup>	0.637
	7.0 (3.0-10.0) <sup>2</sup>	7.0 (3.0-10.4) <sup>2</sup>	7.0 (3.6-10.4) <sup>2</sup>	0.662
DATOS RELACIONADOS CON LA TÉCNICA				
Tiempo en HD, meses	74 ± 109 <sup>1</sup>	63 ± 80 <sup>1</sup>	84 ± 133 <sup>1</sup>	0.434
	35 (6-188) <sup>2</sup>	35 (4-213) <sup>2</sup>	35 (8-214) <sup>2</sup>	0.485
Horas HD, h/semana	13.2 ± 1.3 <sup>1</sup>	13.2 ± 1.5 <sup>1</sup>	13.1 ± 1.1 <sup>1</sup>	0.458
	13.3 (12.0-15.0) <sup>2</sup>	13.3 (12.0-15.0) <sup>2</sup>	13.3 (12.0-15.0) <sup>2</sup>	0.646
HD convencional, n, %	43 (61%)	23 (66%)	20 (57%)	0.506
Acceso Vascular:				
FAV, n, %	46 (66%)	25 (71%)	21 (60%)	0.314
CVC, n, %	24 (34%)	10 (29%)	14 (40%)	

<sup>1</sup> Valores presentados en media ± desviación estándar.

<sup>2</sup> Valores presentados en mediana y rango (percentil 10 a 90)

IMC, índice de masa corporal; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; ECV, enfermedad cardiovascular; DM, Diabetes Mellitus; TX, trasplante renal; I. Charlson: índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad; HD: hemodiálisis, h: horas, FAV: fistula arterio-venosa, CVC: catéter venoso central.

**Tabla 7. Parámetros bioquímicos basales en función de los grupos de estudio.**

	Todos n=70	Control n=35	Intervención n=35	p valor
Prealbúmina, mg/dL	25.2 ± 5.4	25.4 ± 5.3	25.0 ± 5.5	0.753
Albúmina, g/dL	3.94 ± 0.33	3.95 ± 0.30	3.93 ± 0.36	0.831
Urea, mg/dL	109 ± 28	113 ± 25	105 ± 31	0.267
Creatinina, mg/dL	7.89 ± 2.33	7.73 ± 2.15	8.04 ± 2.49	0.584
Acido úrico, mg/dL	5.81 ± 1.50	5.81 ± 1.38	5.82 ± 1.62	0.981
Colesterol, mg/dL	148 ± 35	145 ± 37	150 ± 35	0.603
Fósforo, mg/dL	4.52 ± 1.22	4.69 ± 1.11	4.30 ± 1.31	0.189
Sodio, mEq/L	137 ± 3	137 ± 3	137 ± 3	0.777
Potasio, mEq/L	4.92 ± 0.83	5.08 ± 0.93	4.75 ± 0.68	0.088
HCO <sub>3</sub> , mEq/L	23.9 ± 2.6	24.1 ± 2.34	23.8 ± 2.93	0.553
Hb, g/dL	11.8 ± 1.2	11.6 ± 1.2	11.9 ± 1.2	0.375
EPO, SI, n (%)	58 (83%)	26 (74%)	32 (91%)	0.057
UI/kg/mg/dL	14.1 ± 11.2 <sup>1</sup>	13.2 ± 10.9 <sup>1</sup>	14.8 ± 11.6 <sup>1</sup>	0.578
	10.9 (3.0-31.3) <sup>2</sup>	9.4 (3.2-32.1) <sup>2</sup>	12.5 (2.9-33.6) <sup>2</sup>	0.552
PCR, mg/L	10.0 ± 11.0 <sup>1</sup>	9.0 ± 10.7 <sup>1</sup>	13.2 ± 16.0 <sup>1</sup>	0.199
	6.0 (1.0-25.5) <sup>2</sup>	5.0 (1.0-21.0) <sup>2</sup>	8.0 (1.0-32.8) <sup>2</sup>	0.568

<sup>1</sup> Valores presentados en media ± desviación estándar.

<sup>2</sup> Valores presentados en mediana y rango (percentil 10 a 90)

HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato, Hb: hemoglobina, EPO, dosis de eritropoyetina ajustada para nivel de Hb; PCR, proteína C reactiva.

**Tabla 8. Parámetros de composición corporal basales en función de los grupos de estudio.**

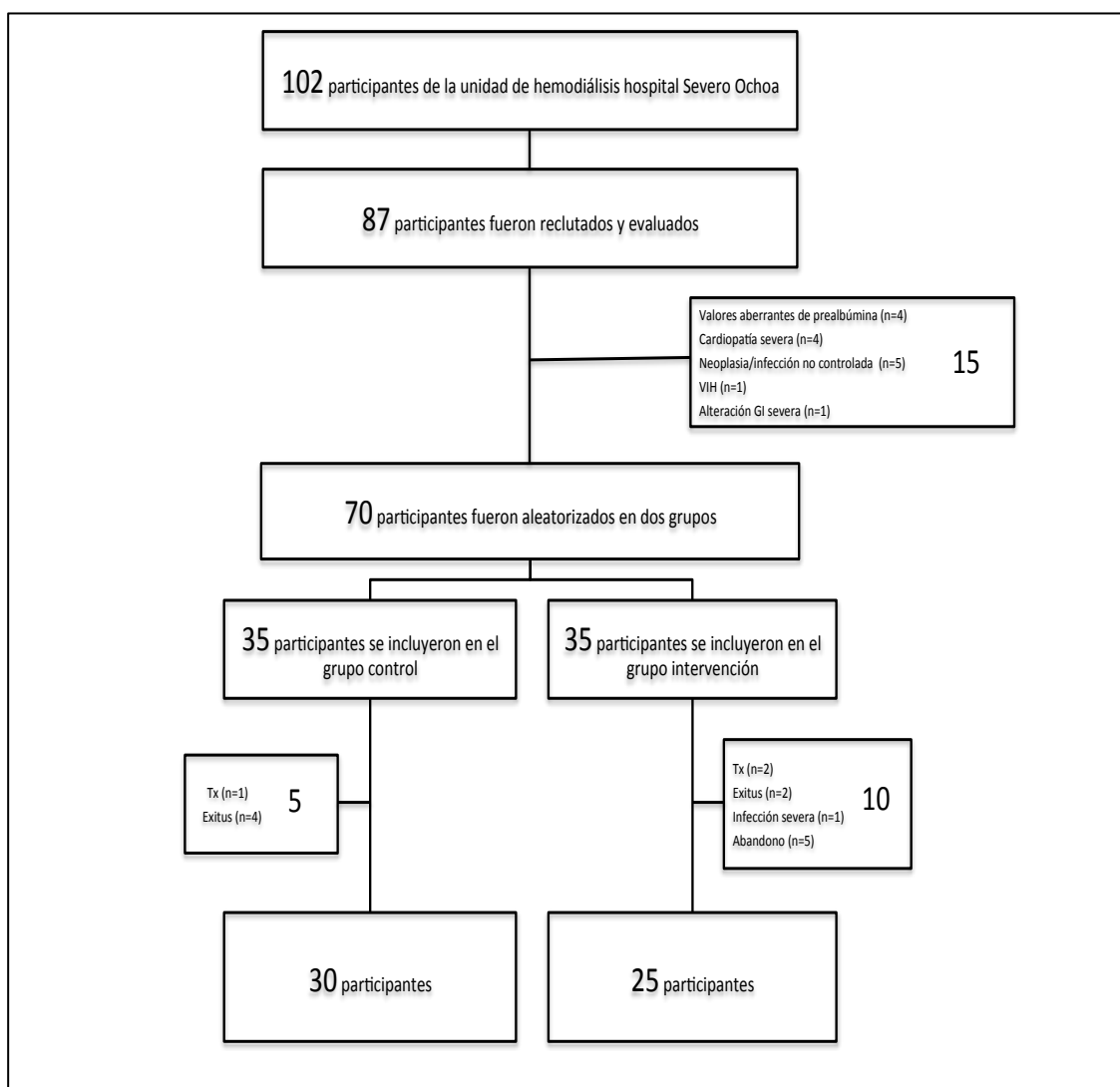
	Todos n=70	Control n=35	Intervención n=35	p valor
Peso, kg	69.9 ± 13.2	69.2 ± 13.1	70.6 ± 13.5	0.665
IMM, kg/m <sup>2</sup>	11.4 ± 2.3	11.6 ± 2.5	11.3 ± 2.1	0.640
IMG, kg/m <sup>2</sup>	14.0 ± 4.2	13.5 ± 4.5	14.5 ± 3.8	0.329
MTM, %	44.6 ± 9.9	45.7 ± 11.4	43.5 ± 8.3	0.366
MTG, %	38.8 ± 7.5	38.0 ± 8.8	39.5 ± 6.1	0.400
ATM, kg	43.5 ± 57.2 <sup>1</sup>	49.0 ± 81.2 <sup>1</sup>	38.1 ± 9.7 <sup>1</sup>	0.437
	35.0 (25.5-51.6) <sup>2</sup>	33.1 (25.5-53.5) <sup>2</sup>	37.8 (23.9-51.3) <sup>2</sup>	0.170
MCT, kg/m <sup>2</sup>	16.1 ± 5.3	16.3 ± 5.7	16.0 ± 5.1	0.764
TBW, L	31.3 ± 6.0	31.1 ± 5.9	31.6 ± 6.2	0.773
ECW, L	15.3 ± 2.7	15.1 ± 2.4	15.5 ± 2.9	0.525
ICW, L	16.0 ± 3.6	15.9 ± 3.6	16.0 ± 3.6	0.956
E/I	0.98 ± 0.12	0.97 ± 0.12	0.98 ± 0.11	0.772
Angulo de fase, °	4.46 ± 0.95	4.46 ± 0.93	4.46 ± 0.98	0.993

<sup>1</sup> Valores presentados en media ± desviación estándar.

<sup>2</sup> Valores presentados en mediana y rango (percentil 10 a 90)

IMM, índice de masa magra; IMG, índice de masa grasa; MTM, masa de tejido magro; MTG, masa de tejido graso; ATM, masa de tejido adiposo; MCT, masa celular total; TBW, agua corporal total; ECW, agua extracelular; ICW, agua intracelular; E/I, ratio agua extra/intracelular.

Veinticinco pacientes en el grupo de intervención nutricional y treinta pacientes en el grupo control completaron las 24 semanas del estudio. Las causas de abandono del estudio fueron: exitus debido a las comorbilidades y no relacionados con la intervención (2 en GN; 4 en GC), enfermedad intercurrente severa (1 en GN), recepción de trasplante renal (2 en GN, 1 en GC), y el deseo expreso de abandonar el estudio (5 en GN). La **figura 5** muestra un diagrama de flujo con el proceso de reclutamiento, inclusión, asignación y seguimiento durante el estudio. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, comorbilidades, niveles basales de prealbúmina y estado inflamatorio entre los pacientes que completaron el estudio y los que no (datos no mostrados).



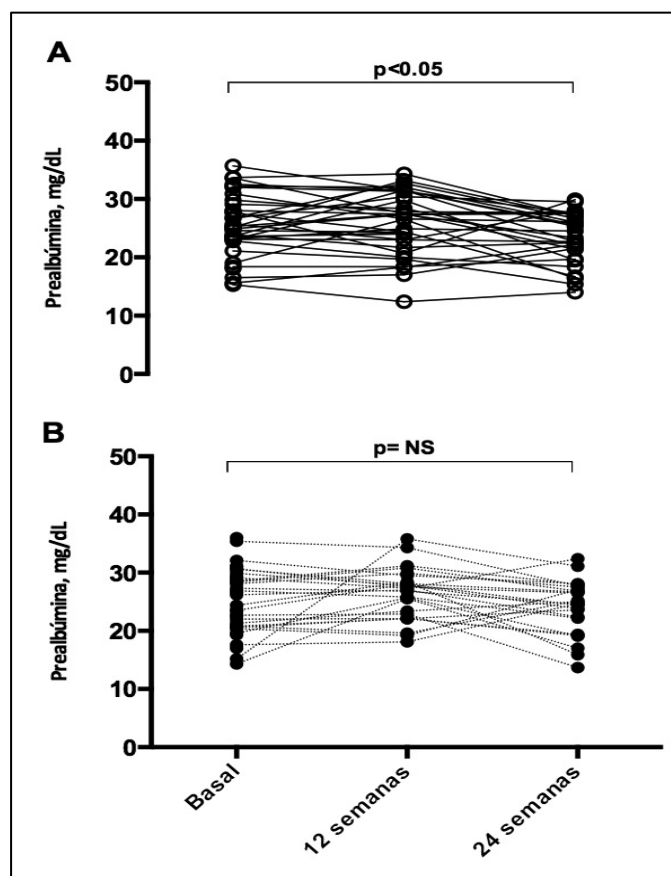
**Figura 5.** Diagrama de flujo del reclutamiento, inclusión, asignación y posterior seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

## 6.2 Análisis de la variable principal: Prealbúmina

### 6.2.1 Niveles de prealbúmina

En nuestra cohorte el 80% de la población presentó niveles de prealbúmina por debajo de 30 mg/dL. Las diferencias entre el grupo de intervención nutricional y el grupo control fueron examinadas en base a un análisis por intención de tratar.

El valor medio de prealbúmina para la cohorte global al inicio del estudio fue de  $25.2 \pm 5.6$  mg/dL, sin diferencias entre los dos grupos de estudio (GN:  $25.0 \pm 5.5$  vs. GC:  $25.4 \pm 5.4$  mg/dL,  $p = 0.753$ ). Al final de las 24 semanas de seguimiento el valor medio de prealbúmina fue de  $23.8 \pm 4.4$  mg/dL, siendo ligeramente mayor en el grupo intervención ( $24.1 \pm 4.6$  mg/dL) comparado con el grupo control ( $23.5 \pm 4.3$  mg/dL), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.631$ ). La **figura 6** muestra los valores de prealbúmina durante los diferentes momentos de seguimiento para cada participante incluido.



**Figura 6.** Representación gráfica de los valores de prealbúmina durante los diferentes momentos de seguimiento para cada participante incluido. A) Grupo control, B) Grupo intervención.



Comparando los valores de prealbúmina a las 12 y 24 semanas de seguimiento respecto a los valores de prealbúmina basal, en cada grupo de estudio por separado, no se encontraron diferencias significativas en el grupo intervención, sin embargo se encontró una diferencia significativa entre los valores de prealbúmina basal y final en el grupo control **Tabla 9**.

**Tabla 9. Comparación pareada de valores de prealbúmina durante el seguimiento, según grupos de estudio.**

	Prealbúmina mg/dL				
	Basal	12 semanas	p valor	24 semanas	p valor
Grupo intervención	25.0 ± 5.5	26.4 ± 4.4	0.106	24.1 ± 4.6	0.610
Grupo control	25.4 ± 5.3	25.8 ± 5.4	0.500	23.5 ± 4.3	<b>0.012</b>

Los valores mostrados correspondientes a media ± desviación estándar.  
 Grupo intervención: n=35, n=25, n=25, respectivamente  
 Grupo control: n=35, n=32, n=30, respectivamente

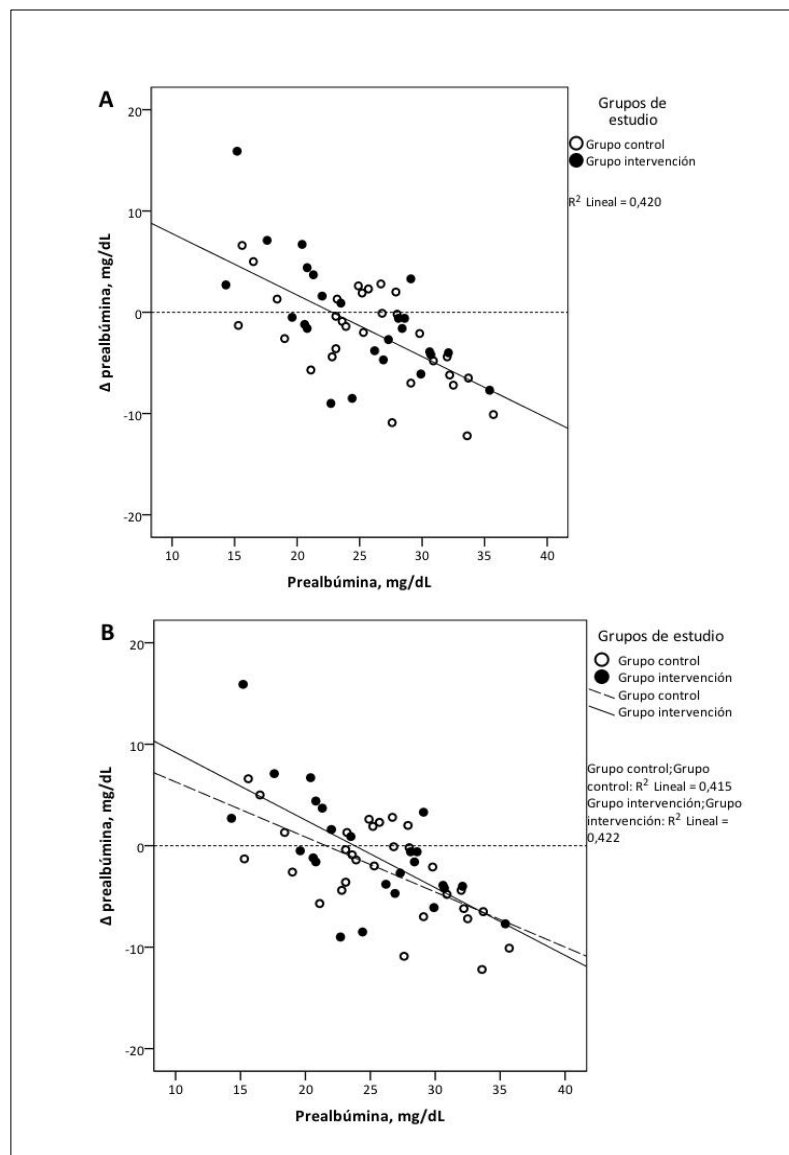
### 6.2.2. Variación de los niveles de prealbúmina ( $\Delta$ prealbúmina)

La  $\Delta$  prealbúmina se calculó obteniendo la diferencia entre el valor de prealbúmina final menos el valor de prealbúmina basal.

La variación media de prealbúmina en el total de la población fue de  $-1.50 \pm 5.10$  mg/dL, siendo esta de  $-0.58 \pm 5.57$  mg/dL en el grupo intervención y de  $-2.27 \pm 4.63$  mg/dL en el grupo control,  $p=0.223$ . El tamaño del efecto de la intervención calculado mediante índice  $d$  de cohen fue de 0.33, equivalente a un efecto pequeño-moderado.

Mediante análisis univariante se encontró una correlación negativa entre la  $\Delta$  prealbúmina y el nivel de prealbúmina al inicio del estudio. ( $\rho=-0.61$ ,  $p<0.001$ ).

**Figura 7.**



**Figura 7.** Correlación entre la variación de prealbúmina ( $\Delta$  prealbúmina) y el nivel de prealbúmina al inicio del estudio. A. Ajuste total B. Ajuste por grupos de estudio

De igual manera se encontró una correlación positiva entre  $\Delta$  prealbúmina y el valor de PCR al inicio del estudio ( $\rho=0.25$ ,  $p=0.07$ ), aunque esta relación no alcanzó significación estadística.

Posteriormente, en un modelo de regresión lineal se confirmó que fueron los niveles de prealbúmina basal, pero no la edad, comorbilidad o estado inflamatorio, los principales determinantes de la variación de los niveles de prealbúmina (**Tabla 10**), con una capacidad predictiva del 70% ( $R^2=0.48$ ).

**Tabla 10. Regresión lineal para factores determinantes de la variación de los niveles de prealbúmina ( $\Delta$  prealbúmina)**

Variable	Beta	95% Intervalo confianza	P valor
Constante		8.71 a 25.94	<0.001
Grupo estudio, intervención	0.10	-1.28 a 3.24	0.388
Prealbúmina basal, mg/dL	-0.64	-0.82 a -0.38	<b>&lt;0.001</b>
Edad, años	-0.18	-0.15 a 0.02	0.108
ECV, (presencia)	-0.12	-3.39 a 0.98	0.272
DM, (presencia)	0.04	-1.98 a 2.70	0.758
PCR basal, mg/L	0.12	-0.06 a 0.17	0.309

ECV, enfermedad cardiovascular; DM, Diabetes Mellitus; PCR, proteína C reactiva.

Dada la relevancia de los niveles basales de prealbúmina en el comportamiento de dicha variable durante el seguimiento, así como la correlación observada entre los niveles de PCR iniciales y los valores de prealbúmina iniciales ( $\rho=-0.30$ ,  $p=0.012$ ) y la  $\Delta$  prealbúmina (datos mostrados anteriormente) se decidió realizar un análisis estratificado en base al estado nutricional (prealbúmina) e inflamatorio (PCR) basal.

### 6.2.3. Análisis estratificado

#### *a. Efecto de la intervención en función del estado nutricional basal (prealbúmina)*

Para el análisis de la población en función de su estado nutricional basal se utilizó la mediana de prealbúmina de nuestra cohorte como valor de referencia. Los participantes con prealbúmina basal por debajo de 24.95 mg/dL fueron definidos como malnutridos mientras los participantes con prealbúmina por encima de dicho valor fueron clasificados como aceptablemente nutridos (referidos como nutridos a continuación). Las características de los dos grupos en función del estado nutricional basal se resumen en la **Tabla 11**.

**Tabla 11. Características generales de la población en función del estado nutricional basal.**

	Malnutridos Prealbúmina <24.95 mg/dL n=35	Nutridos Prealbúmina >24.95 md/dL n=35	P valor
Grupo de estudio			
Intervención	18 (51%)	17 (49%)	0.811
Control	17 (49%)	18 (51%)	
DATOS DEMOGRÁFICOS			
Edad, años	66.9 ± 9.8	61.3 ± 14.4	<b>0.063</b>
Hombres, n, %	24 (69%)	22 (63%)	0.615
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24.7 ± 4.0	27.4 ± 3.9	<b>0.007</b>
TAS, mmHg	143 ± 27	134 ± 22	0.144
TAD, mmHg	71 ± 12	70 ± 13	0.778
ECV (presencia)	20 (57%)	15 (43%)	0.232
DM (presencia)	18 (51%)	13 (37%)	0.229
TX previo (SI)	10 (29%)	11 (31%)	0.794
I. Charlson	7.34 ± 2.29 <sup>1</sup>	6.57 ± 2.68 <sup>1</sup>	0.179
	7 (4 a 11) <sup>2</sup>	7 (3 a 10) <sup>2</sup>	0.272
DATOS RELACIONADOS CON LA TÉCNICA			
Tiempo HD, meses	82 ± 138 <sup>1</sup>	64 ± 70 <sup>1</sup>	0.455
	29 (4 a 245) <sup>2</sup>	40 (7 a 190) <sup>2</sup>	0.846
Horas HD, h/semana	13.2 ± 1.0	13.1 ± 1.6	0.856
	13.5 (12.0 a 15.0)	12.8 (12.0 a 15.0)	0.306
HD convencional, n, %	21 (60%)	22 (63%)	0.806
Acceso Vascular			
FAV, n, %	23 (66%)	23 (66%)	1.00
CVC, n, %	12 (34%)	12 (34%)	
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS			
Albúmina, g/dL	3.75 ± 0.28	4.14 ± 0.23	<b>&lt;0.001</b>
Urea, mg/dL	103 ± 27	114 ± 28	0.121
Creatinina, mg/dL	7.04 ± 2.01	8.69 ± 2.36	<b>0.002</b>
Acido úrico, mg/dL	5.44 ± 1.43	6.17 ± 1.49	<b>0.040</b>
Colesterol, mg/dL	143 ± 34	153 ± 36	0.246
Fósforo, mg/dL	4.61 ± 0.96	4.43 ± 1.43	0.540
Potasio, mEq/L	4.82 ± 0.81	5.03 ± 0.84	0.302
HCO <sub>3</sub> , mEq/L	24.5 ± 2.9	23.3 ± 2.2	<b>0.059</b>
PCR, mg/L	12.9 ± 13.1 <sup>1</sup>	7.1 ± 7.3 <sup>1</sup>	<b>0.025</b>
	9 (1 a 35) <sup>2</sup>	5 (1 a 15) <sup>2</sup>	<b>0.088</b>
Hb, g/dL	11.5 ± 1.1	12.1 ± 13.1	<b>0.071</b>
EPO, SI, n (%)	31 (89%)	27 (77%)	0.205
UI/kg/mg/dL	18.8 ± 11.8 <sup>1</sup>	8.6 ± 7.6 <sup>1</sup>	<b>&lt;0.001</b>
	15.7 (7.1 a 36.1) <sup>2</sup>	6.5 (0.8 a 18.0) <sup>2</sup>	<b>&lt;0.001</b>
PARÁMETROS DE COMPOSICIÓN CORPORAL			
Peso, kg	65.5 ± 13.5	74.3 ± 11.5	<b>0.005</b>
IMM, kg/m <sup>2</sup>	10.7 ± 1.9	12.1 ± 2.4	<b>0.010</b>
IMG, kg/m <sup>2</sup>	13.5 ± 3.5	14.6 ± 4.7	0.279
Angulo de fase, °	4.04 ± 0.86	4.86 ± 0.86	<b>&lt;0.001</b>

<sup>1</sup> Valores presentados en media ± desviación estándar, <sup>2</sup> Valores presentados en mediana y rango (percentil 10 a 90).

IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD, tensión arterial diastólica, ECV: enfermedad cardiovascular, DM: diabetes mellitus, TX: trasplante, HD: hemodiálisis, h: horas, FAV: fistula arterio-venosa, CVC: catéter venoso central, HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato, Hb: hemoglobina, PCR: proteína C reactiva, IMM: índice de masa magra, IMG: índice de masa grasa.

Podemos observar que la distribución de pacientes en ambos grupos de estudio según el estado nutricional basal fue equitativa. Asimismo ambos grupos fueron similares en cuanto a la prevalencia de comorbilidades, sin embargo, los pacientes malnutridos tuvieron mayor edad, menor peso e IMC, así como niveles menores de albúmina y creatinina, y menor masa muscular determinada por bioimpedancia. Igualmente el grupo de pacientes malnutridos presentó mayores niveles de PCR. Además el porcentaje de pacientes que requerían EPO y las dosis empleadas de la misma, fueron mayores en los malnutridos.

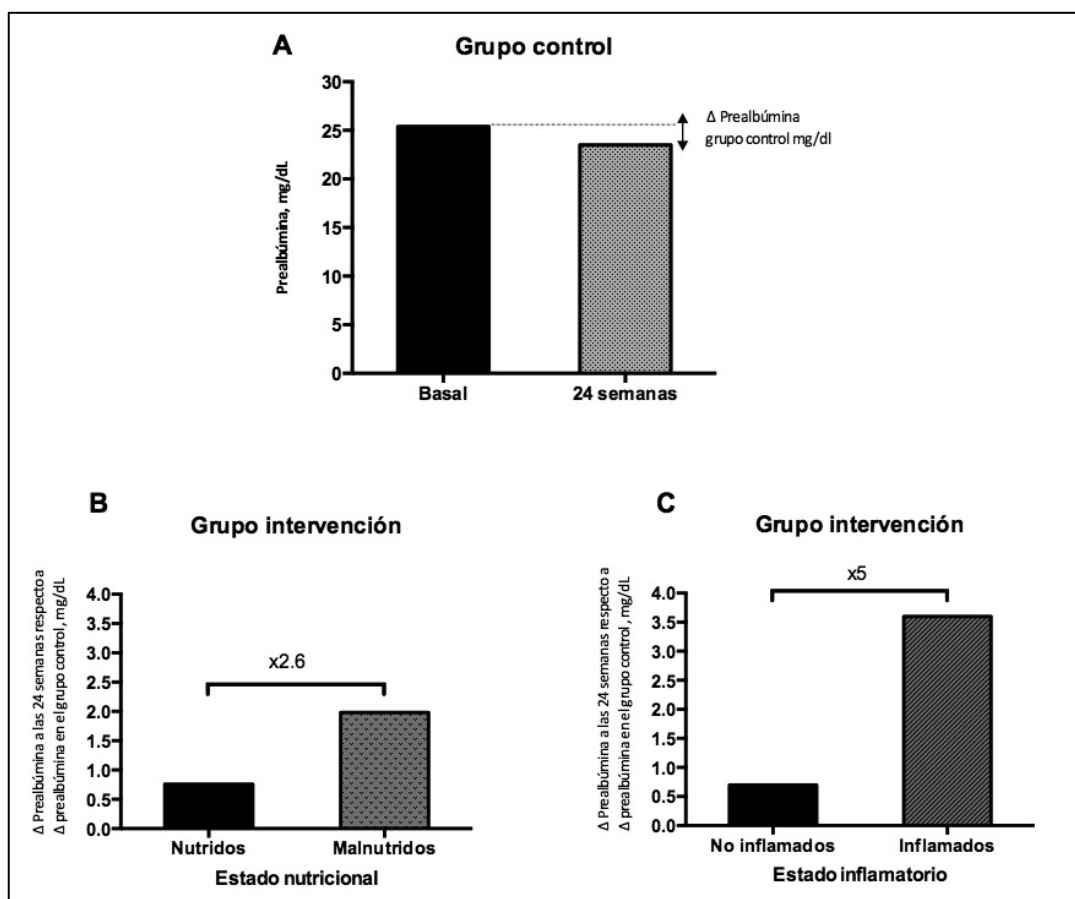
Analizando la  $\Delta$  prealbúmina en cada grupo de estudio según su estado nutricional inicial, encontramos que los pacientes malnutridos asignados al grupo intervención presentaron una variación positiva en sus niveles de prealbúmina de casi dos mg/dL, mientras que en los pacientes malnutridos en el grupo control esta variación fue negativa **Tabla 12**. Paralelamente, en el estrato de pacientes nutridos los niveles de prealbúmina cayeron notablemente en ambos grupos.

**Tabla 12. Variación de los niveles de prealbúmina según grupo de estudio y estado nutricional inicial.**

	$\Delta$ prealbúmina mg/dL		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$1.71 \pm 6.53$	$-0.27 \pm 3.58$	0.348
Nutridos	$-3.05 \pm 2.89$	$-3.81 \pm 4.85$	0.604

La variación de los niveles de prealbúmina en el grupo control durante el seguimiento, fue asumida como la influencia de la evolución natural de la enfermedad renal en el estado nutricional (**Figura 8A**). Con el objetivo de estudiar el efecto de la intervención eliminando este factor de confusión, se estudió la  $\Delta$  prealbúmina en el grupo intervención tras la normalización de éste a cero en el grupo control en cada estrato.

Mediante esta operación, se puede observar que la intervención tuvo un efecto positivo en relación al grupo control de casi un mg/dl en el estrato de pacientes nutridos, siendo este casi 3 veces mayor en el grupo de pacientes malnutridos (0.76 mg/dL vs. 1.98 mg/dL respectivamente). **Figura 8B**.



**Figura 8.** A) Evolución de los niveles de prealbúmina durante el seguimiento en el grupo control. B) Efecto de la intervención en los niveles de prealbúmina tras la normalización a cero de la variación de los niveles de prealbúmina en el grupo control según el estado nutricional inicial. C) Efecto de la intervención en los niveles de prealbúmina tras la normalización a cero de la variación de los niveles de prealbúmina en el grupo control según el estado inflamatorio inicial.

***b. Efecto de la inflamación en función del estado inflamatorio basal (PCR)***

Para el análisis de la población en función de su estado inflamatorio se utilizó como referencia el nivel basal de PCR. Se consideró que los pacientes estaban inflamados cuando presentaron valores basales de PCR por encima del percentil 75 en nuestra cohorte (PCR >12.25 mg/L) mientras los pacientes con valores de PCR por debajo de ese nivel fueron considerados como no inflamados. Las características de los dos grupos en función del nivel basal de PCR se resumen en la **Tabla 13**.

**Tabla 13. Características generales de la población función de su estado inflamatorio basal**

	Inflamados PCR >12.25 mg/L n=17	No inflamados PCR <12.25 mg/L n=53	P valor
Grupo de estudio			
Intervención	10 (59%)	25 (47%)	0.403
Control	7 (41%)	28 (53%)	
DATOS DEMOGRÁFICOS			
Edad, años	68.0 ± 11.2	62.8 ± 12.8	0.138
Hombres, n, %	14 (82%)	32 (60%)	<b>0.097</b>
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24.9 ± 4.7	26.4 ± 4.0	0.196
TAS, mmHg	151 ± 28	135 ± 22	<b>0.021</b>
TAD, mmHg	68 ±13	71 ±12	0.342
ECV (presencia)	11 (65%)	24 (45%)	0.163
DM (presencia)	9 (53%)	22 (42%)	0.409
TX previo (SI)	1 (6%)	20 (38%)	<b>0.013</b>
I. Charlson	7.87 ± 2.61	6.66 ± 2.42	<b>0.082</b>
	8 (4 a 11)	7 (3 a 9)	0.113
DATOS RELACIONADOS CON LA TÉCNICA			
Tiempo HD, meses	25 ± 24	89 ± 121	<b>0.001</b>
	22 (5 a 55)	41 (7 a 226)	<b>0.010</b>
Horas HD, h/semana	13.0 ± 0.8	13.2 ± 1.4	0.306
	13 (12 a 14)	14 (12 a 15)	0.732
HD convencional, n, %	12 (71%)	31 (59%)	0.373
Acceso Vascular			
FAV, n, %	8 (47%)	38 (72%)	<b>0.063</b>
CVC, n,%	9 (53%)	15 (28%)	
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS			
Albúmina, g/dL	3.82 ± 0.23	3.98 ± 0.34	<b>0.068</b>
Urea, mg/dL	108 ± 31	109 ± 27	0.932
Creatinina, mg/dL	7.60 ± 2.52	7.95 ± 2.28	0.585
Acido úrico, mg/dL	5.99 ± 1.31	5.75 ± 1.56	0.568
Colesterol, mg/dL	151 ± 41	147 ± 34	0.736
Fósforo, mg/dL	4.12 ± 1.00	4.65 ± 1.26	0.114
Potasio, mEq/L	4.60 ± 0.67	5.03 ± 0.85	<b>0.064</b>
HCO <sub>3</sub> , mEq/L	23.4 ± 2.9	24.1 ± 2.5	0.416
Hb, g/dL	11.6 ± 1.2	11.8 ± 1.2	0.554
EPO, SI, n (%)	16 (94%)	42 (80%)	0.188
UI/kg/mg/dL	17.1 ± 12.6	12.9 ± 10.6	0.212
	13.6 (4.4 a 38.8)	10.0 (1.7 a 28.0)	0.223
PARÁMETROS DE COMPOSICIÓN CORPORAL			
Peso, kg	69.4 ± 16.1	70.1 ± 12.3	0.858
IMM, kg/m <sup>2</sup>	11.3 ± 2.3	11.5 ± 2.3	0.759
IMG, kg/m <sup>2</sup>	13.0 ± 4.1	14.4 ± 4.2	0.264
Angulo de fase. °	4.55 ± 1.12	4.43 ± 0.90	0.670

<sup>1</sup> Valores presentados en media ± desviación estándar. <sup>2</sup> Valores presentados en mediana y rango (percentil 10 a 90)

IMC: índice de masa corporal, TAS: tensión arterial sistólica, TAD, tensión arterial diastólica, ECV: enfermedad cardiovascular, DM: diabetes mellitus, TX: trasplante, I. Charlson: Índice de Charlson ajustado a la edad, HD: hemodiálisis, h: horas, FAV: fistula arterio-venosa, CVC: catéter venoso central, HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato, Hb: hemoglobina, PCR: proteína C reactiva, IMM: índice de masa magra, IMG: índice de masa grasa.

Los pacientes inflamados presentaron una edad media superior y fueron en su mayoría hombres, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. No hubo diferencia en los grupos en cuanto a la prevalencia de DM y ECV. Un menor porcentaje de pacientes inflamados habían sido trasplantados previamente. Además el grupo inflamado presentó cifras significativamente más altas de TAS así como un tiempo en diálisis menor. En cuanto a la técnica de diálisis, no se observaron diferencias en cuanto al tipo de HD y el número de horas semanas de HD entre los grupos, aunque un mayor número de pacientes se dializaba a través de un CVC. En cuanto a los parámetros nutricionales, el grupo de pacientes inflamados presentó una tendencia a niveles más bajos de albúmina y potasio aunque sin diferencia en el resto de parámetros nutricionales y de composición corporal. Finalmente, no se observaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de hemoglobina entre los dos grupos aunque en el grupo no inflamado había más pacientes que no utilizaban eritropoyetina y las dosis en los que si la utilizaban eran menores.

Estudiando el comportamiento de los niveles de prealbúmina en los diferentes grupos de estudio según su situación inflamatoria inicial encontramos que los pacientes inflamados asignados al grupo intervención incrementaron sus niveles de prealbúmina en una media de 3.20 mg/dL, mientras los pacientes en el grupo control disminuyeron ligeramente **Tabla 14**. Por otra lado, al final del estudio el estrato de pacientes no inflamados presentó en ambos grupos de estudio un decremento en los niveles de prealbúmina.

**Tabla 14. Variación de los niveles de prealbúmina según grupo de estudio y estado inflamatorio inicial.**

	$\Delta$ prealbúmina mg/dL		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Inflamados	$3.20 \pm 6.73$	$-0.40 \pm 3.70$	0.269
No inflamados	$-2.04 \pm 4.43$	$-2.74 \pm 4.79$	0.633

Tras la normalización del grupo control a cero, encontramos que la intervención tiene un efecto positivo en relación al grupo control de casi un mg/dl en el estrato de



pacientes no inflamados el mismo que fue 5 veces superior en el estrato de pacientes inflamados (0.7 mg/dL vs. 3.6 mg/dL respectivamente). **Figura 8.**

*c. Efecto de la inflamación en función del estado nutricional e inflamatorio basal combinados.*

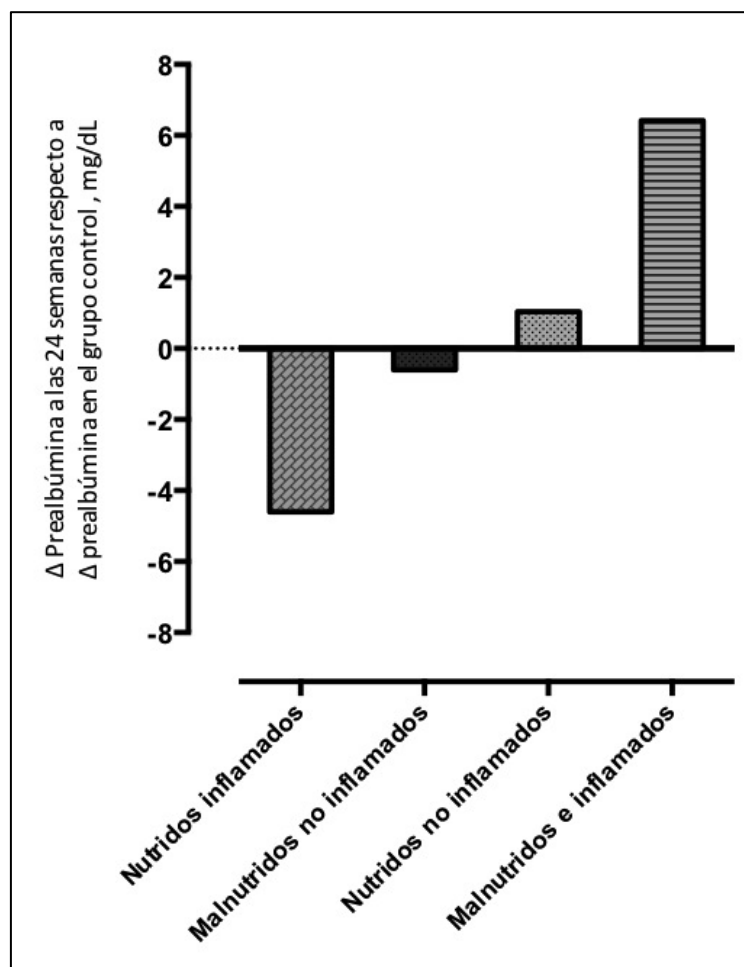
Dado que la respuesta a la intervención fue diferente según el estado nutricional e inflamatorio basal de los participantes, se buscó analizar la relación entre estos factores en la variación de los niveles de prealbúmina mediante un modelo lineal general. **Tabla 15.**

**Tabla 15. Modelo lineal general univariante para delta prealbúmina ( $R^2$  0.31,  $p=0.012$ )**

Variable	F	P valor
Tratamiento	0.089	0.767
Estado nutricional (EN)	3.093	<b>0.085</b>
Estado inflamatorio (EI)	2.893	<b>0.096</b>
Tratamiento*EN	1.755	0.192
Tratamiento*EI	0.052	0.821
EI*EN	0.029	0.865
Tratamiento*EN*EI	3.448	<b>0.070</b>

Mediante el modelo lineal univariante podemos observar que tanto el estado nutricional como el estado inflamatorio inicial demuestran ser factores determinantes en la variación de prealbúmina (aunque estos hallazgos no alcanzaron significación estadística). Asimismo, la interacción del grupo de intervención con el estado nutricional e inflamatorio inicial demostró ser determinante de la variación de prealbúmina (la potencia para esta observación fue de 44.4%).

En una representación gráfica de estos hallazgos, la **figura 9** muestra como los pacientes malnutridos e inflamados son los únicos que parecen presentar una respuesta positiva y apreciable a la intervención.



**Figura 9.** Variación de los niveles de prealbúmina durante el seguimiento según grupo de estudio y estado nutricional e inflamatorio inicial.

### 6.3 Análisis de las variables secundarias: Parámetros bioquímicos y de composición corporal.

El resumen de los valores basales y de seguimiento (12 y/o 24 semanas) de los diferentes marcadores bioquímicos y de composición corporal se resumen en las **tablas 16 y 17** respectivamente.

**Tabla 16.** Resumen de las variables bioquímicas secundarias.

	Grupo intervención			Grupo control		
	Basal n=35	12 semanas n=25	24 semanas n=25	Basal n=35	12 semanas n=33	24 semanas n=30
Albúmina, g/dL	3.93 ± 0.36	3.87 ± 0.35	3.88 ± 0.30	3.95 ± 0.30	3.92 ± 0.39	3.92 ± 0.31
Creatinina, mg/dL	8.04 ± 2.49	8.10 ± 1.88	7.98 ± 2.15	7.73 ± 2.15	8.24 ± 2.22	8.40 ± 2.11
Colesterol, mg/dL	150 ± 35	157 ± 36	153 ± 37	145 ± 37	150 ± 37	138 ± 39
Acido úrico, mg/dL	5.91 ± 1.66	5.83 ± 1.39	5.94 ± 1.42	5.81 ± 1.38	5.79 ± 1.24	5.85 ± 1.04
Fósforo, mg/L	4.30 ± 1.31	4.77 ± 0.97	4.73 ± 1.36	4.69 ± 1.11	4.53 ± 1.19	4.83 ± 1.24
Potasio, mEq/L	4.75 ± 0.68	5.04 ± 0.6	4.93 ± 0.75	5.08 ± 0.93	4.86 ± 0.80*	5.04 ± 0.70
HCO3, mEq/L	23.8 ± 2.93	23.9 ± 2.7	24.6 ± 2.96	24.1 ± 2.34	24.3 ± 2.0	24.1 ± 3.5
PCR, mg/L	13.2 ± 16.0 <sup>1</sup> 8.0 (1.0-32.8) <sup>2</sup>	11.9 ± 13.9 <sup>1</sup> 7.5 (1.0 – 29.5) <sup>2</sup>	14.2 ± 19.2 <sup>1</sup> 6.0 (1.6 – 53.8) <sup>2</sup>	9.0 ± 10.7 <sup>1</sup> 5.0 (1.0 - 21.0) <sup>2</sup>	9.4 ± 8.9 <sup>1</sup> 6.0 (1.3 – 23.1) <sup>2</sup>	15.2 ± 26.7 <sup>1</sup> 6.5 (3.0 - 34.2) <sup>2</sup>
Hb, mg/dL	11.9 ± 1.2	12.1 ± 1.0	11.7 ± 1.2	11.6 ± 1.2	11.8 ± 1.2	11.9 ± 1.6
EPO, SI, n (%)	32 (91%)	22 (88%)	22 (88%)	26 (74%)	27 (82%)	26 (87%)
UI/kg/mg/dL	14.8 ± 11.6 <sup>1</sup> 12.5 (2.9-33.6) <sup>2</sup>	13.9 ± 11.5 <sup>1</sup> 11.3 (3.4-36.0) <sup>2</sup>	15.2 ± 14.5 <sup>1</sup> 9.9 (1.9-44.7) <sup>2</sup>	13.2 ± 10.9 <sup>1</sup> 9.4 (3.2-32.1) <sup>2</sup>	12.4 ± 10.0 <sup>1</sup> 8.3 (3.2-22.1) <sup>2</sup>	12.2 ± 8.7 <sup>1</sup> 8.6 (3.6-28.2) <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Valores presentados en media ± desviación estándar. <sup>2</sup> Valores presentados en mediana y rango (percentil 10 a 90)

HCO3: Bicarbonato, Hb: hemoglobina, PCR: proteína C reactiva

\*p<0.05. \*\*p<0.01. \*\*\*p<0.001 al comparar con los valores basales

<sup>1</sup> Valores presentados en media ± desviación estándar. <sup>2</sup> Valores presentados en mediana y rango (percentil 10 a 90)HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato, Hb: hemoglobina, PCR: proteína C reactiva

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.001 al comparar con los valores basales

**Tabla 17.** Resumen de las variables secundarias de composición corporal

	Grupo intervención		Grupo control	
	Basal n=33	24 semanas n=24	Basal n=33	24 semanas n=28
Peso, kg	70.1 ± 13.8	70.1 ± 12.6	69.2 ± 13.1	69.7 ± 13.0
LTI, kg/m <sup>2</sup>	11.5 ± 2.2	11.2 ± 2.7	11.6 ± 2.5	11.4 ± 2.2
FTI, kg/m <sup>2</sup>	14.5 ± 3.9	14.3 ± 4.1	13.5 ± 4.5	13.7 ± 4.7
Angulo de fase,°	4.61 ± 1.10	4.43 ± 1.13	4.46 ± 0.93	4.41 ± 0.85
LTI: índice de masa magra, FTI: índice de masa grasa. Resultados mostrados como media ± desviación estándar, o mediana (p10 - p90)				

### 6.3.1 Parámetros bioquímicos

#### a. Albúmina

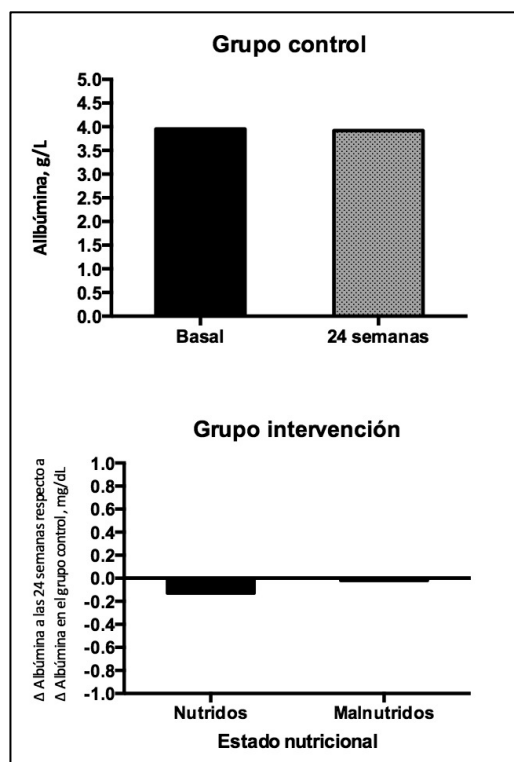
Durante el seguimiento se produjo una variación media de albúmina de  $-0.05 \pm 0.34$  g/dL, siendo esta de  $-0.08 \pm 0.40$  g/dL en el grupo intervención y  $-0.03 \pm 0.28$  g/dL en el grupo control ( $p=0.564$ ). Las variaciones de albúmina según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 10**.

**Tabla 18.** Variación de los niveles de albúmina según grupo de estudio y estado nutricional inicial.

	$\Delta$ albúmina g/dL		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$0.08 \pm 0.32$	$0.10 \pm 0.25$	0.841
Nutridos	$-0.25 \pm 0.42$	$-0.12 \pm 0.26$	0.326

Mediante análisis lineal univariante se confirmó que la intervención no fue determinante de la  $\Delta$  albúmina ( $F=0.76$ ,  $p=0.387$ ).

Adicionalmente, tras la normalización del grupo control a cero encontramos que la intervención no tiene mayor diferencia en la variación de albúmina en ninguno de los grupos nutricionales respecto al grupo control **Figura 6**.



**Figura 10.** Variación de los niveles de albúmina en el grupo intervención respecto al control.

#### b. Colesterol

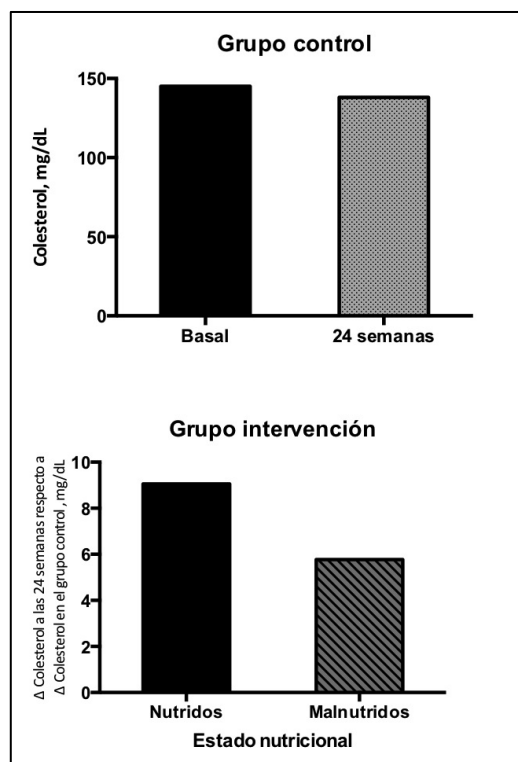
Durante el seguimiento se produjo una variación media de colesterol de  $-3.76 \pm 27.07$  mg/dL, siendo esta de  $0.32 \pm 29.27$  mg/dL en el grupo intervención y  $-7.17 \pm 25.07$  mg/dL en el grupo control ( $p=0.311$ ). Las variaciones de colesterol según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 19**.

**Tabla 19.** Variación de los niveles de colesterol según grupo de estudio y estado nutricional inicial.

	Δ colesterol mg/dL		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$-0.46 \pm 25.67$	$-6.23 \pm 32.52$	0.620
Nutridos	$1.17 \pm 33.91$	$-7.88 \pm 18.55$	0.414

Tras la normalización del grupo control a cero encontramos que la intervención tiene un efecto positivo en los niveles de colesterol en relación al control, siendo este efecto ligeramente mayor en los pacientes nutridos **Figura 11**. Sin embargo, el efecto de la

intervención sobre la  $\Delta$  colesterol no fue estadísticamente significativo ( $F=0.98$ ,  $p=0.328$ ).



**Figura 11.** Variación de los niveles de colesterol en el grupo intervención respecto al control.

### c. Fósforo

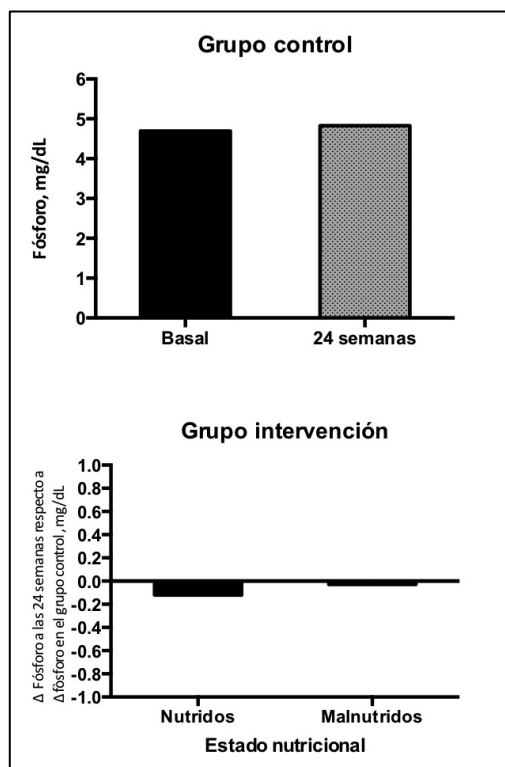
Durante el seguimiento se produjo una variación media de fósforo de  $0.15 \pm 1.42$  mg/dL, siendo esta de  $0.13 \pm 1.49$  mg/dL en el grupo intervención y  $0.16 \pm 1.40$  mg/dL en el grupo control ( $p=0.940$ ). Las variaciones de fósforo según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 20**.

**Tabla 20.** Variación de los niveles de fósforo según grupo de estudio y estado nutricional inicial.

	$\Delta$ fósforo mg/dL		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$0.35 \pm 1.20$	$0.38 \pm 1.43$	0.953
Nutridos	$-0.13 \pm 1.79$	$-0.01 \pm 1.39$	0.842

Mediante análisis lineal univariante se confirmó que la intervención no fue determinante de la  $\Delta$  fósforo ( $F=0.36$ ,  $p=0.850$ ).

De igual manera, tras la normalización del grupo control a cero encontramos que la intervención no tiene mayor diferencia en la variación de fósforo en ninguno de los grupos nutricionales respecto al grupo control. **Figura 12.**



**Figura 12.** Variación de los niveles de fósforo en el grupo intervención respecto al control.

Adicionalmente, no se registró variación en el número de quelantes de fosforó prescrito por paciente. Al inicio del estudio la mediana de quelantes de fósforo prescritos por paciente fue de 4 (p10-p90 = 0-11) unidades similar a la del final del estudio 4 (p10-p90 = 0-9) unidades.

#### d. PCR

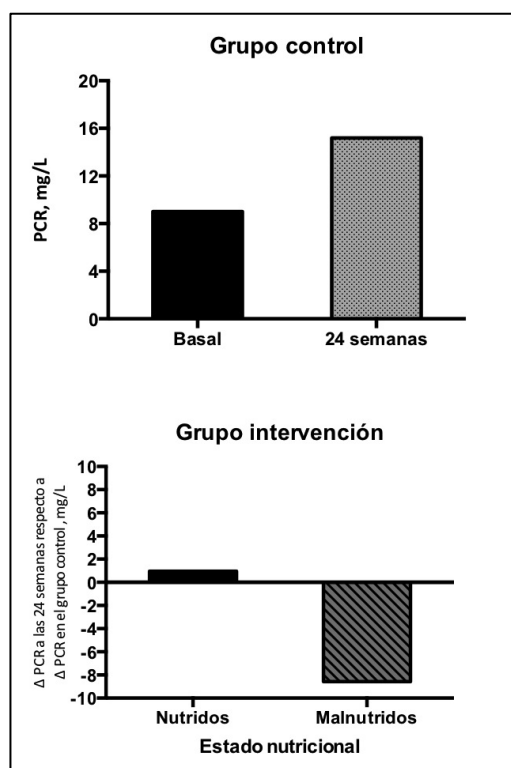
Durante el seguimiento se produjo una variación media de PCR de  $5.08 \pm 20.59$  mg/L (1.0 mg/L (-9.2 a 24.8 mg/L)), siendo esta de  $2.98 \pm 13.75$  mg/L (0.0 mg/L (-11.4 a 31.5 mg/L)) en el grupo intervención y  $6.83 \pm 25.02$  mg/L (1.0 mg/L (-8.0 a 20.4 mg/L)) en

el grupo control ( $p=0.495$ ;  $p=0.697$ , respectivamente). Las variaciones de PCR según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 21**.

**Tabla 21. Variación de los niveles de PCR según grupo de estudio y estado nutricional inicial.**

	$\Delta$ PCR mg/L		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$-0.81 \pm 12.78$	$7.77 \pm 30.89$	0.364
	0.0 (-18.6 a 22.7)	2.0 (-15.4 a 70.8)	0.687
Nutridos	$7.08 \pm 14.10$	$6.12 \pm 20.44$	0.889
	2.0 (-5.1 a 37.2)	1.0 (-4.2 a 24.0)	0.744

Mediante análisis lineal univariante no se logró confirmar que la intervención sea determinante de la  $\Delta$  PCR ( $F=0.448$ ,  $p=0.506$ ). Sin embargo, tras la normalización del grupo control a cero encontramos una variación negativa notable en los niveles de PCR de los pacientes malnutridos que fueron tratados, respecto al grupo control. **Figura 13**.



**Figura 13.** Variación de los niveles de PCR en el grupo intervención respecto al control.



### e. Hemoglobina

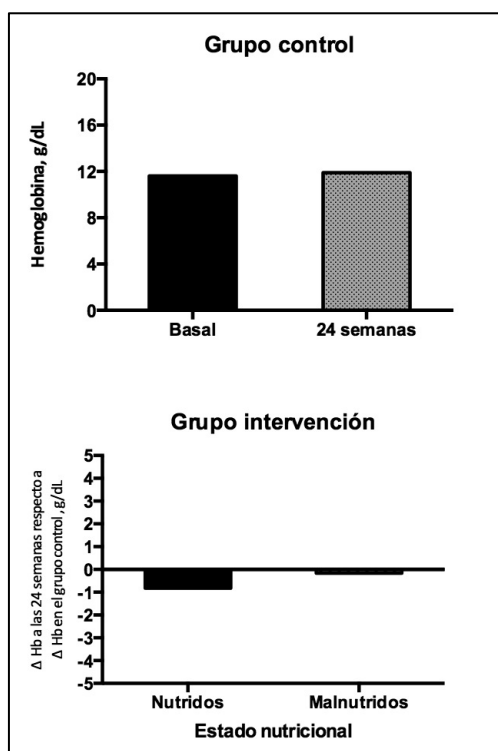
Durante el seguimiento se produjo una variación media de hemoglobina de  $0.03 \pm 2.07$  g/dL, siendo esta de  $-0.24 \pm 1.94$  g/dL en el grupo intervención y  $0.25 \pm 2.18$  g/dL en el grupo control ( $p=0.395$ ). Las variaciones de hemoglobina según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 22**.

**Tabla 17. Variación de los niveles de hemoglobina según grupo de estudio y estado nutricional inicial.**

	$\Delta$ hemoglobina g/dL		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$0.05 \pm 2.08$	$0.21 \pm 2.31$	0.853
Nutridos	$-0.54 \pm 1.81$	$0.28 \pm 2.15$	0.293

Mediante análisis lineal univariante se objetivó que la intervención no fue determinante de la  $\Delta$  hemoglobina ( $F=0.73$ ,  $p=0.397$ ).

La variación de los niveles de hemoglobina en los pacientes tratados, tras la normalización del grupo control a cero se muestran en la **Figura 14**. No se encontraron diferencias notables en el grupo de intervención nutricional respecto al control.



**Figura 14.** Variación de los niveles de hemoglobina en el grupo intervención respecto al control.

Sin embargo se observó que el porcentaje de pacientes que recibía tratamiento con eritropoyetina se incrementó en el grupo control mientras que disminuyó ligeramente en el grupo de intervención como se puede observar en la **tabla 16**.

### 6.3.2 Parámetros de composición corporal

#### a. Peso

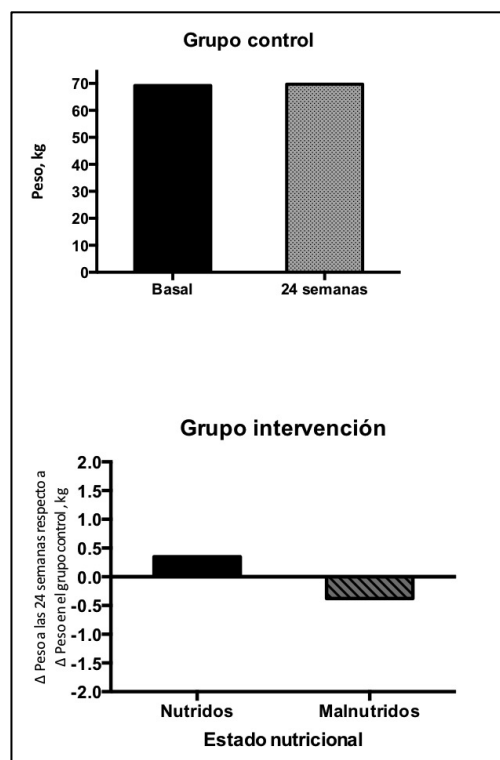
Durante el seguimiento se produjo una variación media de peso de  $-0.09 \pm 2.01$  kg, siendo esta de  $-0.10 \pm 2.06$  kg en el grupo intervención y  $-0.09 \pm 2.01$  kg en el grupo control ( $p=0.986$ ). Las variaciones de peso según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 18**.

**Tabla 18. Variación de los niveles de peso según grupo de estudio y estado nutricional inicial.**

	$\Delta$ peso kg		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$-0.29 \pm 2.34$	$0.09 \pm 1.98$	0.654
Nutridos	$0.11 \pm 1.78$	$-0.24 \pm 2.08$	0.646

Mediante análisis lineal univariante se confirmó que la intervención no fue determinante de la  $\Delta$  peso ( $F=0.001$ ,  $p=0.506$ ).

Adicionalmente, tras la normalización del grupo control a cero encontramos que la intervención no tiene mayor diferencia en la variación de peso en ninguno de los grupos nutricionales respecto al grupo control. **Figura 15**.



**Figura 15.** Variación del peso en el grupo intervención respecto al control.

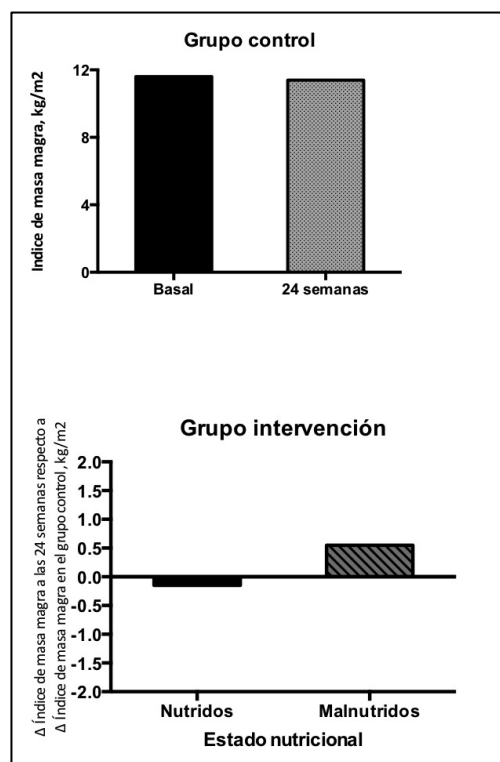
#### b. Índice de masa magra (IMM)

Durante el seguimiento se produjo una variación media de IMM de  $-0.28 \pm 1.36 \text{ kg/m}^2$ , siendo esta de  $-0.17 \pm 1.37 \text{ kg/m}^2$  en el grupo intervención y  $-0.38 \pm 1.36 \text{ kg/m}^2$  en el grupo control ( $p=0.582$ ). Las variaciones de IMM según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 19**.

**Tabla 19.** Variación de los niveles de IMM según grupo de estudio y estado nutricional inicial.

	$\Delta \text{ IMM } \text{kg/m}^2$		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$0.25 \pm 1.71$	$-0.30 \pm 1.76$	0.437
Nutridos	$-0.59 \pm 0.78$	$-0.44 \pm 0.99$	0.672

Tras la normalización del grupo control a cero encontramos que la intervención tiene un efecto discretamente positivo en la masa magra de los pacientes malnutridos en relación al control **Figura 16**. Sin embargo, el efecto de la intervención sobre la  $\Delta$  IMM no fue estadísticamente significativo ( $F=0.29$ ,  $p=0.596$ ).



**Figura 16.** Variación del índice de masa magra en el grupo intervención respecto al control.

### c. Índice de masa grasa (IMG)

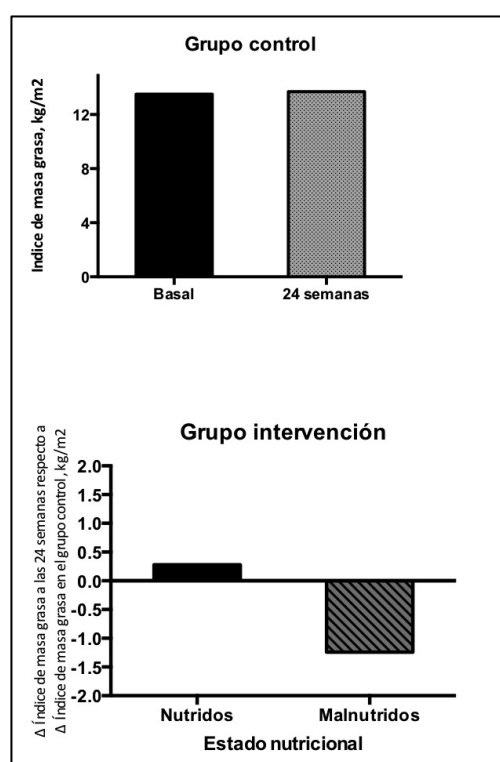
Durante el seguimiento se produjo una variación media de IMG de  $0.11 \pm 1.44$  kg/m<sup>2</sup>, siendo esta de  $-0.16 \pm 1.72$  kg/m<sup>2</sup> en el grupo intervención y  $0.32 \pm 1.15$  kg/m<sup>2</sup> en el grupo control ( $p=0.228$ ). Las variaciones de IMG según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 20**.

**Tabla 20. Variación de los niveles de IMG según grupo de estudio y estado nutricional inicial.**

	$\Delta$ IMG kg/m <sup>2</sup>		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	-0.93 $\pm$ 2.08	0.31 $\pm$ 1.54	0.102
Nutridos	0.62 $\pm$ 0.72	0.34 $\pm$ 0.75	0.332

Mediante análisis lineal univariante no se logró confirmar que la intervención sea determinante de la  $\Delta$  IMG ( $F=1.64$ ,  $p=0.207$ ), sin embargo se encontró que la interacción entre el tratamiento y el estado nutricional basal fue un determinante significativo de esta variación ( $F=4.089$ ,  $p=0.05$ ).

Asimismo, tras la normalización del grupo control a cero encontramos que la intervención induce un decremento en la masa grasa en los pacientes malnutridos respecto al control **Figura 17**.

**Figura 17.** Variación del índice de masa grasa en el grupo intervención respecto al control.

#### d. Angulo de fase

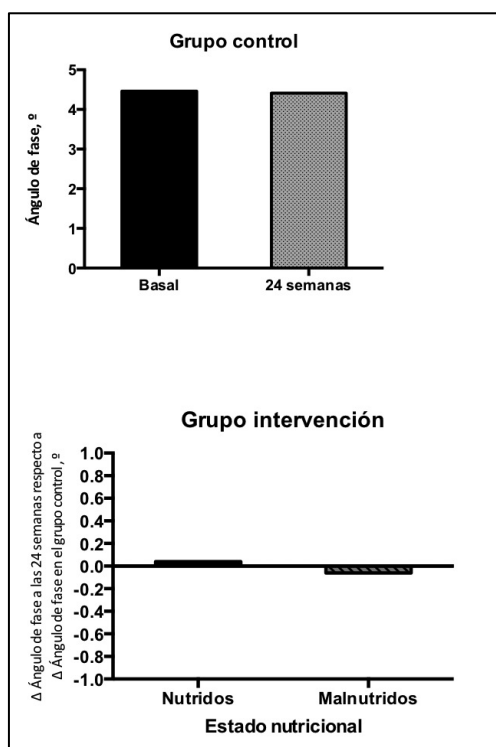
Durante el seguimiento se produjo una variación en el ángulo de fase de  $-0.09 \pm 0.51^\circ$ , siendo esta de  $-0.10 \pm 0.64^\circ$  en el grupo intervención y  $-0.09 \pm 0.37^\circ$  en el grupo control ( $p=0.982$ ). Las variaciones de ángulo de fase según grupo de estudio y estado nutricional basal se muestran en la **Tabla 21**.

**Tabla 21. Variación de los niveles de ángulo de fase según grupo de estudio y estado nutricional inicial.**

	$\Delta$ ángulo de fase $^\circ$		P valor
	Grupo intervención	Grupo control	
Malnutridos	$-0.09 \pm 0.78$	$-0.03 \pm 0.42$	0.797
Nutridos	$-0.10 \pm 0.50$	$-0.14 \pm 0.32$	0.784

Mediante análisis lineal univariante se confirmó que la intervención no fue determinante de la  $\Delta$  ángulo de fase ( $F=0.004$ ,  $p=0.948$ ).

Adicionalmente, tras la normalización del grupo control a cero encontramos que la intervención no tiene mayor diferencia en la variación del ángulo de fase en ninguno de los grupos nutricionales respecto al grupo control. **Figura 18**.

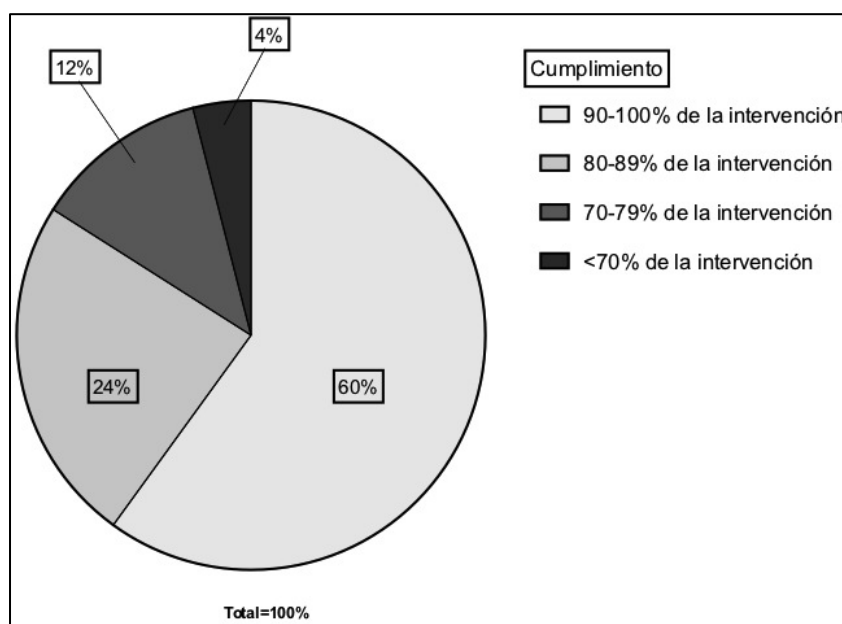


**Figura 18.** Variación del ángulo de fase en el grupo intervención respecto al control.

#### 6.4 Efectos adversos y cumplimiento de la intervención

De los 35 pacientes incluidos en el grupo de intervención nutricional, 5 pacientes (14%) abandonaron el estudio por causas relacionadas con la intervención. Dos de estos pacientes abandonaron el estudio durante las primeras dos semanas, el primero debido a un episodio de diarrea aguda que el paciente asoció al consumo del suplemento y el segundo por dificultades técnicas a la hora de consumir el suplemento durante la diálisis (FAV en el brazo dominante, dificultad para disolver el suplemento). Los tres pacientes restantes abandonaron el estudio antes de las 12 semanas de intervención, 1 de ellos justificó el abandono debido a molestias abdominales y los 2 restantes no especificaron el motivo. Fuera de los efectos gastrointestinales mencionados anteriormente, no se comunicaron otros efectos adversos importantes relacionados con la intervención.

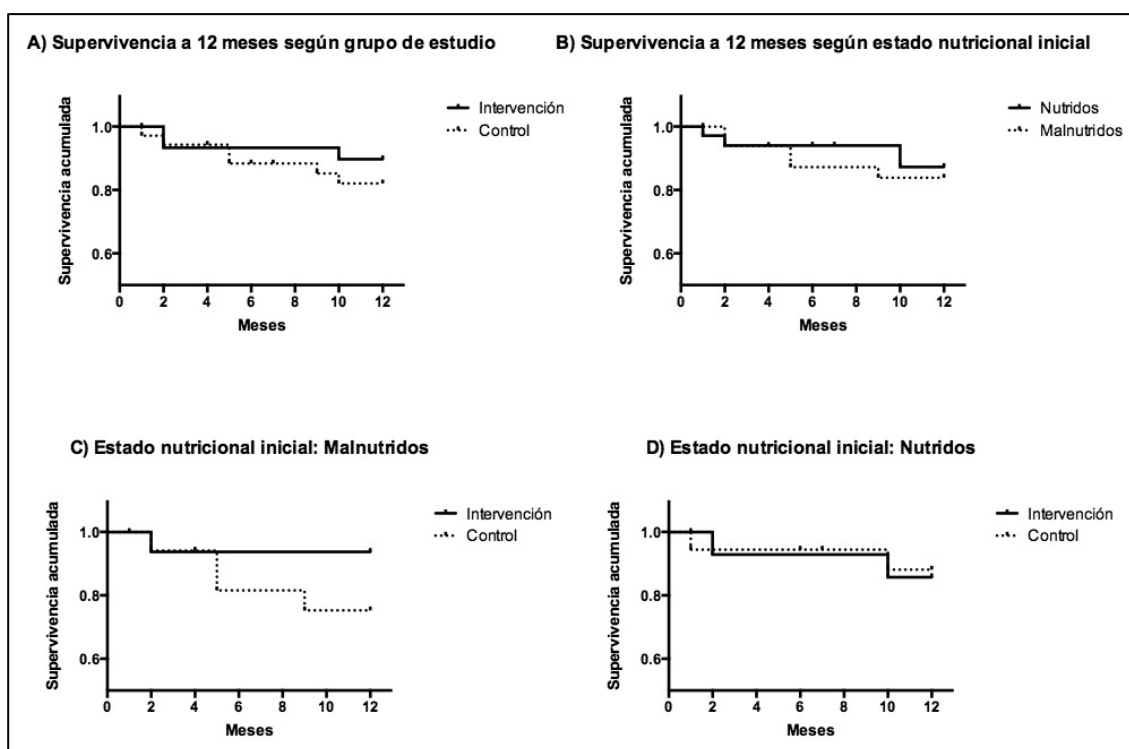
Al final de las 24 semanas de seguimiento, cada paciente en el grupo intervención que completo el estudio ( $n = 25$ ) consumió un promedio de  $66 \pm 7$  sobres de suplemento nutricional (92% de la intervención prescrita), con un consumo mínimo de 49 sobres y un máximo de 72 sobres consumidos (**Figura 19**). No se encontró correlación entre el número de sobres consumidos y  $\Delta$  prealbúmina ( $p = 0.11$ ).



**Figura 19.** Distribución de los sobres consumidos por los pacientes en el grupo intervención durante el seguimiento.

### 6.5 Análisis de supervivencia

Desde el inicio del estudio los pacientes fueron seguidos durante un periodo máximo de 12 meses para estudiar el efecto de la intervención sobre la supervivencia. En este periodo de seguimiento se registraron 9 eventos, 3 en el grupo intervención y 6 en el grupo control, siendo la supervivencia global a los 12 meses del 87% (91% en el grupo intervención y 84% en el grupo control). Si bien el cociente de riesgo de mortalidad estimada en el grupo intervención fue del 56% (HR: 0.56, 95% IC 0.15 a 2.08) en relación a la del grupo control (HR:1.78, 95% IC 0.47 a 6.67), esta diferencia no alcanzó diferencia estadística (log-rank 0.73,  $p=0.39$ ). **Figura 20**



**Figura 20.** Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) a 12 meses comparando pacientes en función del grupo de estudio y estado nutricional inicial. A) Curvas de supervivencia según grupo de estudio, B) Curvas de supervivencia según estado nutricional inicial. C) y D) Curvas de supervivencia según grupo de estudio según estratos definidos por el estado nutricional inicial.

Estudiando el efecto de la intervención en la mortalidad según estratos definidos por el estado nutricional inicial encontramos que de los 9 eventos registrados, 4 eventos se



produjeron en el grupo de pacientes nutridos y 5 en el grupo de pacientes malnutridos. De estos últimos únicamente 1 evento se produjo en el grupo de intervención mientras que 4 eventos se produjeron en el grupo control.

Los datos del análisis de supervivencia según estratos se resumen en la **tabla 22** y su representación gráfica se muestra en la **figura 20**.

**Tabla 22. Datos obtenidos del análisis de supervivencia según estratos definidos por el estado nutricional inicial.**

Estado nutricional inicial	Grupos de estudio	n	No eventos	Censurado n (%)	Tiempo estimado supervivencia Media (ET)	HR	Log Rank	Valor p
Malnutridos	Control	17	4	13 (77%)	10.3 (0.8)	3.17 (0.53 a 18.77)	1.61	0.20
	Intervención	18	1	17 (94%)	11.4 (0.6)	0.32 (0.01 a 1.87)		
	Global	35	5	30 (86%)	10.8 (0.5)	1.29 (0.34 a 4.83)*		
Nutridos	Control	18	2	16 (89%)	11.3 (0.6)	1.15 (0.16 a 8.34)	0.02	0.89
	Intervención	17	2	15 (88%)	11.1 (0.7)	0.87 (0.12 a 6.34)		
	Global	35	4	31 (89%)	11.2 (0.4)	0.77 (0.21 a 2.90)*		
ET: Error típico								
*Datos obtenidos comparando la supervivencia de pacientes malnutridos vs nutridos. Log Rank 0.14, p=0.70.								

## 7 DISCUSIÓN

Este trabajo confirma que la malnutrición es un problema frecuente en los pacientes en HD, con 80% de nuestra población presentando niveles de prealbúmina por debajo de 30 mg/dL. En nuestro estudio hemos observado que los pacientes experimentan una caída progresiva en los niveles de prealbúmina, y que el uso de suplementos proteicos añadidos al desayuno o merienda habitual durante la diálisis, puede ejercer un efecto positivo en algunos de estos pacientes. Además, este estudio contribuye a identificar el subgrupo de pacientes con ERC en HD que más se puede beneficiar de esta terapia.

La prevalencia de malnutrición en nuestra población en diálisis es alta, aunque en línea con otros trabajos que han descrito una prevalencia muy variable, que oscila entre el 18 y el 75% (5). En estudios realizados en población española, la prevalencia de malnutrición es también variable y está condicionada principalmente por el marcador usado para definir el estado nutricional. A modo de ejemplo, en un estudio en el que se incluyeron 122 pacientes en HD, se observó una prevalencia de malnutrición de 37% definida por los criterios de la ISNRM para DPE, que se incrementó a 41% a los 24 meses de seguimiento. Es interesante destacar que en este estudio únicamente un 37% de los pacientes presentaban niveles de prealbúmina por debajo de 30 mg/dL, siendo este un porcentaje bastante menor al observado en nuestro estudio. Esta diferencia puede deberse a que los pacientes en el mencionado trabajo fueron algo más jóvenes y se dializaban en un medio extrahospitalario. De igual manera en un estudio similar, incluyendo 80 pacientes en HD en el que se utilizaron los mismos criterios de DPE propuestos por la ISNRM, se describe una prevalencia de malnutrición del 53%. Aunque en este trabajo no se indica el porcentaje de pacientes con prealbúmina por debajo de 30 mg/dL, la media de prealbúmina para esta cohorte fue de  $26.5 \pm 8.6$  mg/dL (10).

La evidencia indica que los pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva están sujetos a múltiples trastornos metabólicos y nutricionales que conducen a un balance negativo de nutrientes de forma crónica y persistente (223). Las causas de los trastornos nutricionales observados en los pacientes en hemodiálisis son múltiples y están relacionadas principalmente con la disminución de la ingesta, las condiciones

comórbidas, y por el procedimiento de diálisis en sí (25). Varios estudios han demostrado que durante la diálisis se produce una pérdida de aminoácidos séricos en el líquido de diálisis lo que se cree que induce a un aumento en la utilización de las reservas proteicas del organismo con el fin de restablecer el pool de aminoácidos séricos y mantener así la síntesis proteica (108, 111). Si bien este es un mecanismo de compensación fisiológica, para los pacientes en diálisis, éste puede transformarse en un círculo vicioso de consecuencias desfavorables; cuando la capacidad de anabolismo, síntesis de proteínas y restablecimiento de las reservas musculares, no es capaz de compensar o superar el catabolismo generado. Esta situación de desequilibrio anabólico/catabólico parece ser la norma, corroborada por estudios de seguimiento de pacientes en diálisis que han demostrado una pérdida progresiva de masa muscular con el tiempo similar a lo observado en nuestro estudio. Además, en un estudio realizado previamente en nuestra unidad incluyendo 110 pacientes prevalentes en HD con un seguimiento de 3 años, se evidenció que de forma general los pacientes pierden progresivamente peso y masa muscular (medida por bioimpedancia) además de masa grasa aunque esta de forma mucho más tardía (177).

De cara a frenar este proceso se han propuesto varias estrategias, entre las que se cuenta la administración de suplementos nutricionales orales durante la diálisis. El fundamento que avala esta intervención se centra en que además de ser una fuente adicional de nutrientes, el administrar estos suplementos durante o en torno a la diálisis generaría un incremento en los niveles de aminoácidos plasmáticos que ayudaría a prevenir el catabolismo muscular generado durante la misma. Dicha posibilidad sumada a la ventaja que supone la administración controlada de la suplementación nutricional en el cumplimiento de la misma, ha hecho que esta intervención sea considerada una estrategia interesante y válida aunque hasta la fecha son pocos los estudios que han valorado su efectividad y beneficio.

En nuestro trabajo buscamos estudiar el efecto que tiene la suplementación proteica oral administrada durante la diálisis en el estado nutricional, determinado por los niveles séricos de prealbúmina, en nuestra cohorte de pacientes en hemodiálisis. Tras 24 semanas de seguimiento pudimos observar que los pacientes incluidos en el grupo de intervención nutricional lograron mantener un nivel sérico de prealbúmina constante, a diferencia del grupo control en el que se observó una caída significativa en los niveles

de prealbúmina a lo largo de las 24 semanas. Desde nuestro punto de vista estos resultados sí deben interpretarse como un efecto positivo de la intervención, lo que nos permitiría confirmar la hipótesis propuesta en esta tesis de que los suplementos nutricionales orales administrados durante la diálisis pueden ser beneficiosos en el estado nutricional de los pacientes en HD. Nuestros resultados son concordantes con los presentados por Scott MK., y colb (198) en un estudio que incluyó 88 pacientes en hemodiálisis y cuya intervención fue la administración de 1 o más suplementos nutricionales antes o inmediatamente después de la sesión de HD. En este estudio los investigadores observaron un decremento significativo en los niveles de albúmina en el grupo control (de  $3.93 \pm 0.34$  a  $3.81 \pm 0.37$  g/dL,  $p=0.04$ ) en un periodo de 3 meses, mientras que en el grupo intervención los niveles de albúmina no variaron significativamente (de  $3.75 \pm 0.40$  a  $3.68 \pm 0.33$  g/dL,  $p=0.12$ ). Además, este estudio encontró una mejoría significativa en los parámetros de calidad de vida en el grupo intervención. De forma similar, un estudio realizado en población española en el que se incluyó 75 pacientes en HD a los que se les administró suplementación nutricional oral durante la diálisis por un periodo 6 meses, encontró que la intervención fue capaz de prevenir la caída en los niveles de albúmina que se observaron en el grupo control (196). En nuestro trabajo los niveles de prealbúmina presentaron un comportamiento similar al descrito con la albúmina en los dos estudios anteriores, aunque en nuestro caso no se objetivó variación significativa en los niveles de ésta última. Cabe destacar que en nuestra cohorte, a pesar de los niveles reducidos de prealbúmina, la media de albúmina registrada (3.94 g/L) fue cercana al nivel ideal. Es conocido que los niveles de albúmina sérica están altamente influenciados no solo por el estado nutricional sino también por otros factores como el estado de hidratación, el mismo que es estrechamente controlado en nuestra unidad de hemodiálisis; lo que quizá haya contribuido a la ausencia de variación en los niveles de albúmina secundaria a la intervención nutricional.

Analizando más en profundidad el efecto que tuvo la intervención en nuestra cohorte, encontramos que el efecto positivo se ejerce de forma diferente en función del estado nutricional e inflamatorio basal de los pacientes. En nuestro estudio, la intervención consiguió un aumento en los niveles de prealbúmina (alrededor de 3mg/dL) en aquellos pacientes con malnutrición de base, especialmente en aquellos en los que la inflamación estuvo también presente. Si bien estas diferencias no alcanzaron significación

estadística, es probable que con una muestra mayor de pacientes las diferencias puedan ser más evidentes. En todo caso, estos resultados están en línea con los escasos resultados que han sido publicados previamente sobre cambios en los niveles de prealbúmina. En un estudio, en el que se incluyó a 85 pacientes en HD a los que se administró durante la diálisis suplementación nutricional oral específicamente diseñada para este grupo de pacientes, Caglar K., y colb (199) encontraron un incremento significativo en los niveles de prealbúmina ( $26.1 \pm 8.57$  mg/dL versus  $30.7 \pm 7.36$  mg/dl) tras 6 meses de intervención. Si bien los resultados observados son más notables, hay que destacar que menos del 50% de los participantes terminaron el estudio. En comparación con nuestro trabajo, la población incluida en el mencionado estudio fue más joven y con una distribución distinta en cuanto al sexo (predominantemente mujeres). Además el tipo de suplementación oral administrada fue diferente. Por otro lado, en un estudio presentado por Rattanasompattikul M., y colb (202), en el que se incluyeron 93 pacientes en HD con niveles de albúmina sérica por debajo de 4 g/dL durante más de 3 meses consecutivos; se observó que la administración de suplementos nutricionales orales durante la diálisis por un periodo de 16 semanas, condujo a un aumento significativo en los niveles de prealbúmina (de  $22.7 \pm 1.3$  a  $24.6 \pm 1.4$  mg/dL;  $p=0.05$ ). Si bien el nivel basal de prealbúmina en este estudio es ligeramente superior al observado en nuestros pacientes malnutridos, es necesario resaltar que la dosis de suplementación provista fue también mayor, ya que además de la intervención intradiálisis, la misma dosis de suplementos nutricionales fue proporcionada para llevar a casa y tomar los días de no diálisis

Aunque la literatura disponible parece coincidir en que la suplementación oral (sea cual sea su momento de administración) mejora significativamente distintos parámetros nutricionales en pacientes malnutridos con ERC, el beneficio de las intervenciones nutricionales en pacientes aceptablemente nutridos esta aún en duda. Favorece esta falta de consenso el hecho que los pacientes nutridos habitualmente no formen parte de los estudios de investigación y sean excluidos de las intervenciones nutricionales; por lo que los datos disponibles hasta el momento sobre los beneficios de este tipo de estrategias en pacientes bien nutridos con ERC son escasos y a menudo controvertidos. En nuestro caso la intervención con suplementos proteicos orales intradiálisis demostró ser capaz de frenar el deterioro nutricional progresivo que acompaña de forma habitual a los pacientes en diálisis, ya que la caída observada en los niveles de prealbúmina fue

menor en el grupo intervención en comparación con el grupo control. Aunque estos hallazgos deben considerarse como un efecto positivo de la intervención en este grupo de pacientes, es posible especular sobre posibles factores que pueden haber condicionado la ausencia de un efecto más positivo en los niveles de prealbúmina en este grupo.

En primer lugar, en nuestra muestra los sujetos incluidos dentro del grupo mejor nutrido fueron más jóvenes y se encontraban en mejor situación general, no solamente desde el punto de vista nutricional sino también desde el punto de vista inflamatorio; únicamente el 11% de los pacientes clasificados como nutridos presentó inflamación concomitante, en contraste con el grupo de pacientes clasificados como malnutridos donde casi el 40% estaba también inflamado. Por lo tanto, los beneficios de las intervenciones dirigidas a mejorar el estado nutricional pueden no ser detectados tan marcadamente como en pacientes con peor situación clínica.

La inflamación es uno de los factores determinantes en el estado nutricional de los pacientes con ERC, con un efecto bidireccional; por una parte se cree que la inflamación es una de las causas principales de malnutrición en estos pacientes, pero también se ha demostrado que la malnutrición es capaz de incrementar el estrés oxidativo y el grado de inflamación. Diversas intervenciones nutricionales han demostrado tener efectos antiinflamatorios (66). En línea con estos resultados cabe señalar, que en los pacientes malnutridos la intervención mostró una tendencia a la reducción de los niveles de PCR, a diferencia de lo observado en el grupo sin intervención donde los niveles de PCR aumentaron como ocurre frecuentemente en la población en HD (66). En contraste, en el grupo de pacientes mejor nutridos no se objetivaron cambios en los niveles de PCR en relación a la intervención. Concuerdan con estos hallazgos los resultados de un trabajo publicado recientemente en el que se incluyeron 50 pacientes con buen estado nutricional aunque con inflamación concomitante, donde la intervención proteica nutricional a pesar de que consiguió un aumento en la ingesta proteica de los pacientes no logró una reducción en los parámetros inflamatorios ni tampoco una mejoría en los marcadores nutricionales evaluados (192). Es probable que la causa de inflamación en los pacientes con adecuado estado nutricional no este producida por una falta de nutrientes, sino relacionada con otros factores a menudo menos considerados como la mala salud bucal, el uso de catéteres vasculares, la permanencia de injertos renales no funcionantes, entre otros.

En segundo lugar, es posible que la cantidad, características y duración de la intervención nutricional escogida para nuestro estudio no haya sido suficiente para inducir cambios más significativos en la ingesta diaria que puedan reflejar mejoras en los parámetros nutricionales evaluados. Aunque en nuestro caso no fue posible evaluar si la intervención produjo o no un aumento en la ingesta proteica diaria, estudios previos han sugerido que de cara a incrementar la ingesta dietética diaria de los pacientes en diálisis, la prescripción de suplementación nutricional oral puede proveer un aporte adicional diario de energía de 7 a 10 kcal/kg y proteico de 0.3-0.4 g/kg, siempre y cuando los éstos sean administrados 2 a 3 veces al día, preferiblemente una hora después de la comida principal (224), para que estos no sustituyan la comida principal. En nuestro caso, además de la frecuencia de administración que fue significativamente menor de lo mencionado anteriormente, es posible que la composición y dosis del suplemento nutricional utilizado tampoco hayan sido suficientes. A diferencia de los suplementos nutricionales orales específicos para enfermedad renal disponibles comercialmente, que están compuestos por dosis altas de proteínas y carbohidratos, en nuestro estudio el suplemento nutricional empleado fue únicamente proteico. Este tipo de suplemento fue elegido principalmente por su presentación en polvo que permitía ser disuelto en los líquidos que el paciente ya recibía, evitando de esta forma aumentar su ingesta hídrica y facilitando que el paciente comiera alimentos normales. Otros estudios han descrito el uso de suplementos nutricionales puramente proteicos como estrategia nutricional, aunque en general las dosis de proteínas administradas fueron mayores que la nuestra. En nuestro estudio la dosis administrada fue de 18.4 gr/proteína/día de diálisis, similar o menor que la utilizada en otros estudios cuyos aportes proteicos fueron de 16.6 (199), 31.5 (225) y hasta 45 gramos de proteínas por sesión de hemodiálisis (192). Sin embargo, se ha visto que las dosis más altas no se asociaron necesariamente a mejores efectos en los parámetros nutricionales en los mencionados estudios.

También en relación a la composición del suplemento nutricional utilizado, se puede especular que la falta de carbohidratos de acción rápida acompañantes en el suplemento haya podido limitar la absorción y acción de estos. En nuestra opinión esta opción parece poco probable, ya que la intervención se administró como complemento al desayuno o merienda habitual de los pacientes, el cual es una fuente de energía adecuada según valoró el equipo de nutrición de nuestro hospital. Como comentario adicional en este sentido, es necesario notar que a diferencia de lo que ocurría en los



primeros años de la diálisis cuando las sesiones duraban 8 horas y la administración de alimentación durante éstas era habitual y necesario, actualmente el proporcionar un refrigerio durante las sesiones no es un procedimiento generalizado. Aunque el no proveer alimentos durante las sesiones de hemodiálisis se desaconseja cada vez más, por su relación con efectos adversos en el estado nutricional de los pacientes (226), en la actualidad existen muchas unidades de diálisis en las que el consumo de alimentos durante las sesiones está prohibido. Esto se debe a la posibilidad de un mayor riesgo de hipotensión, vómitos y peligro de aspiración para el paciente, aumento de la carga de trabajo y posible distracción del personal, así como mayor dificultad en el control de la Diabetes Mellitus y los niveles de fósforo en sangre que puede suponer esta práctica. En nuestro caso, si bien la administración de suplementos durante la diálisis supuso una mayor actividad en el personal de diálisis, no se suscitó ningún problema durante las sesiones.

Por último, si bien no existe un consenso en cuanto a la duración ideal de las intervenciones nutricionales para conseguir mejoras significativas en el estado nutricional, la mayoría de estudios publicados han estudiado la efectividad de las intervenciones nutricionales en periodos de 6 meses. Aunque en ocasiones este tiempo de seguimiento ha sido descrito como insuficiente para observar cambios en los marcadores nutricionales evaluados, especialmente en los parámetros de composición corporal, este tiempo de seguimiento es preferido de cara a evitar pérdidas significativas en el número de participantes.

En cuanto a los demás parámetros nutricionales evaluados, en los pacientes malnutridos se observó un discreto efecto positivo (aunque no significativo) de la intervención sobre la masa magra y los niveles de colesterol séricos, que se acompañaron además de una disminución en la masa grasa. El efecto positivo de la intervención sobre la cantidad de masa magra es importante teniendo en cuenta que ésta se ha asociado de forma independiente con mayor supervivencia y mejor calidad de vida (164, 227). Un hallazgo interesante es la disminución en la masa grasa observada en relación a la intervención. Únicamente un trabajo ha valorado la influencia de la intervención nutricional sobre la masa grasa (201), si bien, este estudio no encontró cambios significativos en la misma; probablemente condicionado por el pequeño número de pacientes incluidos ( $n=7$ ). Varios estudios han demostrado que la ERC asocia una alteración en el metabolismo lipídico (228) y una acumulación progresiva de tejido adiposo, la cuál se ha visto

relacionada estrechamente con la inflamación (229), probablemente de una forma bidireccional. En nuestro estudio, es posible que la disminución en la masa grasa observada en los paciente malnutridos en relación a la intervención, vaya de la mano con la reducción en el estado inflamatorio también observado en este grupo. Sin embargo, otros mecanismos a nivel molecular podrían jugar un papel. En modelos animales se ha observado que la suplementación dietética con aminoácidos como la arginina induce una reducción del tejido adiposo (230). Los mecanismos responsables descritos por los autores incluyen: un aumento en el flujo sanguíneo a tejidos sensibles a la insulina, lipólisis del tejido adiposo y disminución en el estrés oxidativo. Sin embargo, estos datos no han sido comprobados en humanos por lo que más investigación es necesaria en este campo.

En contraposición a lo observado en el grupo de pacientes malnutridos, en los pacientes nutridos, los efectos de la intervención frente al control fueron más moderados, observándose un aumento en los niveles de colesterol aunque sin observarse diferencias en los parámetros de composición corporal. Hasta el momento la evidencia disponible no permite un consenso sobre si las intervenciones nutricionales ejercen un efecto sobre la composición corporal de los pacientes en diálisis. En los pocos estudios disponibles, los resultados tienden a ser negativos, sin observarse incrementos en la masa magra tras la suplementación nutricional (192, 231). Por otra parte, algún estudio ha descrito que los pacientes a los que se administró suplementos nutricionales fueron capaces de mantener estables los parámetros de composición corporal mientras que se observó una disminución de los mismos en el grupo control (195). Es necesario mencionar que en general estos estudios han incluido pocos pacientes y el tiempo de observación fue en general corto. Asimismo existen dudas en cuanto a la validez de las técnicas de valoración de la composición corporal usadas en la práctica clínica. Algunos autores consideran que la bioimpedancia eléctrica es útil describiendo la composición corporal para grupos grandes, pero que los errores intra-individuo pueden limitar su uso clínico, sobre todo cuando las personas son monitorizadas repetidamente, aduciendo que los errores de predicción para cada individuo son grandes, por lo tanto los parámetros repetidos pueden ser insensibles a pequeñas respuestas al tratamiento (173). No obstante, a pesar de que las intervenciones no siempre logren demostrar cambios en la composición corporal, algunos sugieren que la suplementación proteica puede inducir

una mejora en la calidad del músculo al incrementar el recambio de las proteínas dañadas o pobremente funcionantes independiente de incrementos en el tamaño (232).

Por otra parte, es probable que el uso de otro tipo de intervenciones anabólicas como terapia adyuvante a la administración de suplementos nutricionales sea capaz de inducir mayores cambios en la composición corporal. Múltiples estudios han demostrado que el ejercicio de resistencia combinado con la suplementación nutricional oral facilita la absorción muscular de los aminoácidos y la acumulación de la proteína muscular en sujetos sanos; se piensa que esto es debido al aumento del flujo sanguíneo en el músculo, así como a la señalización de insulina mejorada a nivel celular (233).

Mención a parte merece el colesterol que ha demostrado ser un posible marcador nutricional útil y sensible a la intervención nutricional. A diferencia de la población general donde la hipercolesterolemia es un conocido factor de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, en pacientes en diálisis, niveles reducidos de colesterol se han asociado con peores resultados clínicos (156). Al igual que en nuestro trabajo, estudios previos también han demostrado un aumento en los niveles de colesterol tras la intervención nutricional, aunque manteniéndolos dentro de los límites normales (195).

Cabe resaltar que a diferencia de lo observado con la prealbúmina y el colesterol, otros parámetros habitualmente utilizados en la práctica clínica para la valoración nutricional, como la albúmina y el peso, no mostraron ninguna diferencia entre los grupos de estudio, independientemente del estado nutricional basal. La albúmina sérica es un biomarcador ampliamente utilizado para evaluar el estado nutricional en pacientes con enfermedad renal crónica; sin embargo su utilidad como marcador nutricional es motivo de debate. En un trabajo en el que se incluyeron 458 pacientes incidentes y 383 pacientes prevalentes en diálisis, se demostró que la albúmina sérica se correlaciona pobremente con varios de los marcadores nutricionales empleados en la práctica clínica de forma regular (234). Estos hallazgos podrían trasladarse a nuestro estudio donde los niveles de albúmina no fueron lo suficientemente sensibles como para demostrar cambios nutricionales secundarios a la intervención que si fueron evidenciados en los niveles de prealbúmina, lo que sugiere una superioridad o mayor precocidad de la prealbúmina como marcador para evaluar el efecto de intervenciones nutricionales en pacientes en diálisis. Entre las ventajas del uso de la prealbúmina sobre la albúmina se mencionan su vida media más corta y la aparente menor influencia que tienen el estado

de hidratación y la inflamación en su síntesis y en los niveles séricos de la misma. Además, al igual que la albúmina, la prealbúmina es una medición fácil, de bajo coste y altamente disponible, por lo que su uso en la monitorización del estado nutricional debería ser más utilizado en las unidades de diálisis.

De igual manera, en nuestro estudio no se observó ninguna modificación en el peso en ninguno de los grupos. Esta medida, fundamental en la valoración nutricional, ha demostrado ser insuficiente para la valoración de efectividad de estrategias nutricionales a corto plazo. Esta falta de sensibilidad del peso como medida de valoración nutricional, ha dado paso a un creciente interés por las técnicas de valoración de la composición corporal (entre ellas la bioimpedancia eléctrica), al ser capaces de proveer parámetros reales y objetivos de la distribución de la masa muscular y la masa grasa. No obstante, mayor investigación se precisa en este campo, especialmente en grupos con composición corporal extrema (obesidad mórbida o caquexia) donde las mediciones obtenidas están poco validadas (175, 235).

Por último, como un efecto positivo adicional y por qué no interesante, nuestro estudio refleja una tendencia clara a mayor supervivencia a 12 meses en el grupo tratado frente al grupo control. Si bien estos resultados no alcanzaron significación estadística, probablemente debido al escaso número de participantes, pocos eventos reportados y poco tiempo de seguimiento, la tendencia observada debe tenerse en cuenta. La mortalidad en pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva es en general alta, alrededor del 40% a 5 años (14), por lo que toda estrategia que ayude a mejorar la supervivencia debe ser considerada. Los tratamientos nutricionales se han presentado también como una estrategia válida en este sentido. De hecho, dos importantes estudios han confirmado que la administración de suplementos nutricionales intradiálisis tiene un efecto positivo en la supervivencia. Lacson E. y cols., (197) evaluaron el efecto sobre la supervivencia de un programa supervisado de administración de suplementos nutricionales orales intradiálisis en 5227 pacientes con albúmina sérica menor o igual a 3.5 g/dL. Los resultados de este estudio mostraron que los pacientes que recibieron suplementos nutricionales presentaron mejor supervivencia a 15 meses en relación a los pacientes del grupo control; con una reducción del riesgo relativo de muerte de entre 9 y 34% según si los datos fueron analizados por intención de tratar o por grupo tratado. En este estudio, también se demostró que el mayor beneficio fue observado en aquellos pacientes con niveles de albúmina más bajos (menor o igual a 3.2 g/dL). En otro estudio

similar con 2700 pacientes en HD, Weiner D. y colb. (191) trataron de evaluar la eficacia de la administración de 15 g de proteínas por vía oral durante cada sesión de HD en los niveles de albúmina y en la mortalidad en pacientes con albúmina menor o igual a 3.5 g/dL. La intervención se asoció con una reducción del 21% en la mortalidad (HR 0.79; IC del 95% 0.60 a 1.05). Los autores concluyen que existe un beneficio de mortalidad sustancial y robusto asociado con la prescripción y el uso de suplementos nutricionales proteicos por vía oral durante el procedimiento de diálisis en individuos con niveles de albúmina sérica igual o menor de 3.5 g/dL. Cabe recalcar que estos trabajos demostraron un beneficio en la supervivencia asociado a la intervención nutricional, independientemente de los efectos de la intervención sobre los niveles de albúmina; situación que se repite en nuestro trabajo, a pesar de las diferencias en cuanto a diseño, tipo de intervención, duración, criterios de inclusión y marcadores de evaluación.

Ciertas limitaciones de nuestro estudio requieren ser mencionadas. Para empezar el pequeño número de participantes y la corta duración del estudio pueden haber dificultado el hallazgo de resultados más evidentes y significativos. Si bien estas limitaciones se aplican a la mayoría de estudios de intervención con suplementación intradiálisis, el hecho de que todos los pacientes de nuestra unidad de hemodiálisis fueran invitados a participar haría que la cohorte estudiada sea una clara representación de los pacientes en hemodiálisis en general. En cuanto a la duración de la intervención, es probable que esta haya limitado principalmente la observación de cambios en la composición corporal como se discutió anteriormente. El tipo de suplemento nutricional escogido para nuestra intervención también puede ser considerado un factor limitante. Además el no disponer datos objetivos de ingesta proteica impide evaluar si la intervención nutricional fue capaz de generar un incremento en la ingesta proteica de los pacientes. No obstante, el uso de herramientas habituales como la encuesta dietética para el cálculo de la ingesta tiene en sí mismo muchas imprecisiones.

A pesar de las limitaciones descritas, nuestro estudio tiene ciertas fortalezas dignas de mención. La intervención nutricional escogida fue simple y de fácil ejecución además de bajo costo. Los suplementos nutricionales elegidos no supusieron un aumento en la ingesta hídrica de los pacientes al ser administrados dentro de su ingesta hídrica habitual. La intervención fue supervisada y bien aceptada por los pacientes. Esto fue

demostrado por un alto cumplimiento de la intervención en la mayoría de los participantes (más del 80% de los participantes tuvo un cumplimiento igual o superior al 70% de la intervención). Es necesario señalar que no se observaron importantes efectos adversos asociados a la administración de la misma. En cuanto a las posibles alteraciones metabólicas, nuestro estudio no evidenció variación en los niveles del fósforo ni tampoco un aumento en el número de quelantes del fósforo prescritos por paciente, lo que valida la seguridad de esta intervención en este sentido.

En base a lo expuesto anteriormente, podemos concluir que la administración de suplementos nutricionales orales intradiálisis es una estrategia factible y de fácil ejecución que promueve efectos beneficiosos en los pacientes en diálisis especialmente en aquellos pacientes peor nutridos e inflamados. Son necesarios estudios adicionales que incluyan mayor número de pacientes y tiempos de observación más prolongados para poder confirmar los datos expuestos en este trabajo.

## 8 CONCLUSIONES

1. La malnutrición es un problema altamente frecuente en nuestra población de pacientes en hemodiálisis, con 80% de los pacientes estudiados presentando niveles de prealbúmina por debajo de 30 mg/dL.
2. La administración de 20 gramos de suplementos nutricionales proteicos orales intradiálisis añadidos a la merienda o desayuno habitual de los pacientes previene el descenso progresivo en los niveles de prealbúmina que se produce en los pacientes en HD en un periodo de 6 meses, siendo aquellos peor nutridos y más inflamados los que más se benefician de esta intervención.
3. La suplementación proteica oral intradiálisis no produjo variaciones notables en los demás marcadores nutricionales bioquímicos estudiados, a excepción de un ligero aunque no significativo incremento en los niveles de colesterol.
4. En cuanto a la composición corporal, la suplementación proteica oral intradiálisis indujo un discreto aunque no significativo incremento en la masa magra y una reducción en la masa grasa en los pacientes malnutridos. La interacción entre la intervención y el estado nutricional basal fue un factor determinante en la variación de los niveles de masa grasa durante el seguimiento.
5. La suplementación proteica oral intradiálisis mostró una clara tendencia hacia una mejor supervivencia al año de seguimiento, especialmente en aquellos pacientes con malnutrición de base.

## 9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(2):407-14.
2. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(7):953-60.
3. Cuppari L, Meireles MS, Ramos CI, Kamimura MA. Subjective global assessment for the diagnosis of protein-energy wasting in nondialysis-dependent chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr*. 2014;24(6):385-9.
4. Amparo FC, Kamimura MA, Molnar MZ, Cuppari L, Lindholm B, Amodeo C, et al. Diagnostic validation and prognostic significance of the Malnutrition-Inflammation Score in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(5):821-8.
5. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(4):391-8.
6. Hecking E, Bragg-Gresham JL, Rayner HC, Pisoni RL, Andreucci VE, Combe C, et al. Haemodialysis prescription, adherence and nutritional indicators in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):100-7.
7. Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(5 Suppl 2):39-46.
8. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, Sánchez R, Egido J, Ortiz-Arduán A, et al. Defining protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: prevalence and clinical implications. *Nefrologia*. 2014;34(4):507-19.
9. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, Mahillo I, Egido J, Ortiz A, et al. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia*. 2013;33(4):495-505.
10. Ruperto M, Sánchez-Muniz FJ, Barril G. Predictors of protein-energy wasting in haemodialysis patients: a cross-sectional study. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(1):38-47.
11. Koefoed M, Kromann CB, Juliussen SR, Hvidtfeldt D, Ekelund B, Frandsen NE, et al. Nutritional Status of Maintenance Dialysis Patients: Low Lean Body Mass Index and Obesity Are Common, Protein-Energy Wasting Is Uncommon. *PLoS One*. 2016;11(2):e0150012.
12. Carrero JJ, Nakashima A, Qureshi AR, Lindholm B, Heimbürger O, Bárány P, et al. Protein-energy wasting modifies the association of ghrelin with inflammation, leptin, and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2011;79(7):749-56.
13. Segall L, Moscalu M, Hogaş S, Mititiuc I, Nistor I, Veisa G, et al. Protein-energy wasting, as well as overweight and obesity, is a long-term risk factor for mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(3):615-21.
14. Carrero JJ, de Jager DJ, Verduijn M, Ravani P, De Meester J, Heaf JG, et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(7):1722-30.
15. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med*. 2010;268(5):456-67.
16. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1439-44.
17. Yao Q, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Stenvinkel P. Traditional and non-traditional risk factors as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease in end-stage renal disease. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(5):405-16.



18. Ikizler TA. Optimal nutrition in hemodialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20(2):181-9.
19. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, Kuwae N, McAllister CJ, Alcorn H, Kopple JD, et al. Revisiting mortality predictability of serum albumin in the dialysis population: time dependency, longitudinal changes and population-attributable fraction. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(9):1880-8.
20. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, Ginsberg N, Goodkin DA, Pifer T, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Ren Nutr.* 2010;20(4):224-34.
21. Herselman M, Esau N, Kruger JM, Labadarios D, Moosa MR. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition.* 2010;26(1):10-32.
22. Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1485-94.
23. Henze A, Espe KM, Wanner C, Krane V, Raila J, Hocher B, et al. Transthyretin predicts cardiovascular outcome in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2365-72.
24. Kilpatrick RD, McAllister CJ, Kovesdy CP, Derose SF, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum lipids and survival in hemodialysis patients and impact of race. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):293-303.
25. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;23(2):77-90.
26. Therrien M, Byham-Gray L, Beto J. A Review of Dietary Intake Studies in Maintenance Dialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2015;25(4):329-38.
27. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;19(1):10-5.
28. Carrero JJ, Qureshi AR, Axelsson J, Avesani CM, Suliman ME, Kato S, et al. Comparison of nutritional and inflammatory markers in dialysis patients with reduced appetite. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):695-701.
29. Kalantar-Zadeh K, Block G, McAllister CJ, Humphreys MH, Kopple JD. Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):299-307.
30. Plata-Salamán CR. Cytokines and feeding. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25 Suppl 5:S48-52.
31. Carrero JJ, Aguilera A, Stenvinkel P, Gil F, Selgas R, Lindholm B. Appetite disorders in uremia. *J Ren Nutr.* 2008;18(1):107-13.
32. Aguilera A, Selgas R, Codoceo R, Bajo A. Uremic anorexia: a consequence of persistently high brain serotonin levels? The tryptophan/serotonin disorder hypothesis. *Perit Dial Int.* 2000;20(6):810-6.
33. Stenvinkel P. Leptin and its clinical implications in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25(4-6):298-302.
34. Kalantar-Zadeh K, Tortorici AR, Chen JL, Kamgar M, Lau WL, Moradi H, et al. Dietary restrictions in dialysis patients: is there anything left to eat? *Semin Dial.* 2015;28(2):159-68.
35. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(5):1386-91.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.: *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1-150.
37. Shinaberger CS, Kilpatrick RD, Regidor DL, McAllister CJ, Greenland S, Kopple JD, et al. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(1):37-49.

38. Lynch KE, Lynch R, Curhan GC, Brunelli SM. Prescribed dietary phosphate restriction and survival among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(3):620-9.
39. Rivara MB, Ravel V, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Lau WL, Nissenson AR, et al. Uncorrected and Albumin-Corrected Calcium, Phosphorus, and Mortality in Patients Undergoing Maintenance Dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1671-81.
40. Barril-Cuadrado G, Puchulu MB, Sánchez-Tomero JA. Table showing dietary phosphorus/protein ratio for the Spanish population. Usefulness in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2013;33(3):362-71.
41. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, Jing J, McAllister CJ, Greenland S, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):999-1007.
42. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Murali SB, Bross R, Nissenson AR, et al. Dietary potassium intake and mortality in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(2):338-47.
43. Leonberg-Yoo AK, Tighiouart H, Levey AS, Beck GJ, Sarnak MJ. Urine Potassium Excretion, Kidney Failure, and Mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016.
44. Araújo MV, Hong BY, Fava PL, Khan S, Burleson JA, Fares G, et al. End stage renal disease as a modifier of the periodontal microbiome. *BMC Nephrol*. 2015;16:80.
45. Chambrone L, Foz AM, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Artese HP, Feres M, et al. Periodontitis and chronic kidney disease: a systematic review of the association of diseases and the effect of periodontal treatment on estimated glomerular filtration rate. *J Clin Periodontol*. 2013;40(5):443-56.
46. Akar H, Akar GC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic consequences of poor oral health in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(1):218-26.
47. Craig RG, Kotanko P, Kamer AR, Levin NW. Periodontal diseases--a modifiable source of systemic inflammation for the end-stage renal disease patient on haemodialysis therapy? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):312-5.
48. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83(6):1010-6.
49. Evenepoel P, Meijers BK, Bammens BR, Verbeke K. Uremic toxins originating from colonic microbial metabolism. *Kidney Int Suppl*. 2009(114):S12-9.
50. Mafra D, Lobo JC, Barros AF, Koppe L, Vaziri ND, Fouque D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol*. 2014;9(3):399-410.
51. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):657-70.
52. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int*. 2000;57(5):2093-8.
53. Riezebos RK, Nauta KJ, Honig A, Dekker FW, Siegert CE. The association of depressive symptoms with survival in a Dutch cohort of patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(1):231-6.
54. Chilcot J, Wellsted D, Vilar E, Farrington K. An association between residual renal function and depression symptoms in haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(2):c117-24.
55. Sonikian M, Metaxaki P, Papavasileiou D, Boufidou F, Nikolaou C, Vlassopoulos D, et al. Effects of Interleukin-6 on Depression Risk in Dialysis Patients. *Am J Nephrol*. 2010;31(4):303-8.
56. Montinaro V, Iaffaldano GP, Granata S, Porcelli P, Todarello O, Schena FP, et al. Emotional symptoms, quality of life and cytokine profile in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2010;73(1):36-43.
57. Preljevic VT, Osthus TB, Sandvik L, Bringager CB, Opjordsmoen S, Nordhus IH, et al. Psychiatric disorders, body mass index and C-reactive protein in dialysis patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(5):454-61.
58. Lee SK, Lee HS, Lee TB, Kim DH, Koo JR, Kim YK, et al. The effects of antidepressant treatment on serum cytokines and nutritional status in hemodialysis patients. *J Korean Med Sci*. 2004;19(3):384-9.

59. Jhamb M, Argyropoulos C, Steel JL, Plantinga L, Wu AW, Fink NE, et al. Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(11):1779-86.
60. Campbell CC. Food insecurity: a nutritional outcome or a predictor variable? *J Nutr*. 1991;121(3):408-15.
61. Gundersen C. Food insecurity is an ongoing national concern. *Adv Nutr*. 2013;4(1):36-41.
62. Wilson G, Molaison EF, Pope J, Hunt AE, Connell CL. Nutritional status and food insecurity in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2006;16(1):54-8.
63. Avesani CM, Kamimura MA, Cuppari L. Energy expenditure in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr*. 2011;21(1):27-30.
64. Neyra R, Chen KY, Sun M, Shyr Y, Hakim RM, Ikizler TA. Increased resting energy expenditure in patients with end-stage renal disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2003;27(1):36-42.
65. Ikizler TA, Wingard RL, Sun M, Harvell J, Parker RA, Hakim RM. Increased energy expenditure in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(12):2646-53.
66. Cobo G, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. C-reactive Protein: Repeated Measurements will Improve Dialysis Patient Care. *Semin Dial*. 2016;29(1):7-14.
67. Goodman MN. Interleukin-6 induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;205(2):182-5.
68. Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest*. 1992;89(5):1681-4.
69. Pecoits-Filho R, Bárány P, Lindholm B, Heimbürger O, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(9):1684-8.
70. Chioloro R, Revelly JP, Tappy L. Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition*. 1997;13(9 Suppl):45S-51S.
71. Wang AY, Sea MM, Tang N, Sanderson JE, Lui SF, Li PK, et al. Resting energy expenditure and subsequent mortality risk in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3134-43.
72. Johansen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da Silva M, Chertow GM. Longitudinal study of nutritional status, body composition, and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(4):842-6.
73. Carrero JJ, Chmielewski M, Axelsson J, Snaedal S, Heimbürger O, Bárány P, et al. Muscle atrophy, inflammation and clinical outcome in incident and prevalent dialysis patients. *Clin Nutr*. 2008;27(4):557-64.
74. Ros S, Carrero JJ. Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: is there a link? *Nefrologia*. 2013;33(2):181-7.
75. Pupim LB, Flakoll PJ, Majchrzak KM, Aftab Guy DL, Stenvinkel P, Ikizler TA. Increased muscle protein breakdown in chronic hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2005;68(4):1857-65.
76. Pupim LB, Heimbürger O, Qureshi AR, Ikizler TA, Stenvinkel P. Accelerated lean body mass loss in incident chronic dialysis patients with diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2005;68(5):2368-74.
77. Chopra IJ. Nonthyroidal illness syndrome or euthyroid sick syndrome? *Endocr Pract*. 1996;2(1):45-52.
78. Kaptein EM. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev*. 1996;17(1):45-63.
79. Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(3):1047-52.
80. Zoccali C, Benedetto F, Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Low triiodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens*. 2006;24(10):2039-46.
81. Enia G, Panuccio V, Cutrupi S, Pizzini P, Tripepi G, Mallamaci F, et al. Subclinical hypothyroidism is linked to micro-inflammation and predicts death in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):538-44.

82. Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(11):4030-41.
83. Carrero JJ. Testosterone deficiency at the crossroads of cardiometabolic complications in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(3):322-5.
84. Bello AK, Stenvinkel P, Lin M, Hemmelgarn B, Thadhani R, Klarenbach S, et al. Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2):268-75.
85. Herbst KL, Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(3):271-7.
86. Araujo AB, Travison TG, Bhasin S, Esche GR, Williams RE, Clark RV, et al. Association between testosterone and estradiol and age-related decline in physical function in a diverse sample of men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(11):2000-8.
87. Cigarrán S, Pousa M, Castro MJ, González B, Martínez A, Barril G, et al. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2013;23(5):e89-95.
88. Cobo G, Gallar P, Di Gioia C, García Lacalle C, Camacho R, Rodriguez I, et al. Hypogonadism associated with muscle atrophy, physical inactivity and ESA hyporesponsiveness in men undergoing haemodialysis. *Nefrologia*. 2016.
89. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2307-14.
90. Supasyndh O, Satirapoj B, Aramwit P, Viroonudomphol D, Chaiprasert A, Thanachatchew V, et al. Effect of oral anabolic steroid on muscle strength and muscle growth in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(2):271-9.
91. Pai AB, Shepler BM. Comparison of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate: risk of metabolic acidosis and clinical implications. *Pharmacotherapy*. 2009;29(5):554-61.
92. Kasimatis E, Maksich D, Jassal V, Bargman JM, Oreopoulos DG. Predictive factors of low HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> levels in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*. 2005;63(4):290-6.
93. Pickering WP, Price SR, Bircher G, Marinovic AC, Mitch WE, Walls J. Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. *Kidney Int*. 2002;61(4):1286-92.
94. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44(4):661-71.
95. May RC, Hara Y, Kelly RA, Block KP, Buse MG, Mitch WE. Branched-chain amino acid metabolism in rat muscle: abnormal regulation in acidosis. *The American journal of physiology*. 1987;252(6 Pt 1):E712-8.
96. Mitch WE, Jurkovitz C, England BK. Mechanisms that cause protein and amino acid catabolism in uremia. *Am J Kidney Dis*. 1993;21(1):91-5.
97. Kaysen GA, Rathore V. Derangements of protein metabolism in chronic renal failure. *Blood Purif*. 1996;14(5):373-81.
98. Kang DH, Lee R, Lee HY, Han DS, Cho EY, Lee CH, et al. Metabolic acidosis and composite nutritional index (CNI) in CAPD patients. *Clin Nephrol*. 2000;53(2):124-31.
99. Cobo G, Gallar P, Gama-Axelsson T, Di Gioia C, Qureshi AR, Camacho R, et al. Clinical determinants of reduced physical activity in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Nephrol*. 2014.
100. Akber A, Portale AA, Johansen KL. Pedometer-assessed physical activity in children and young adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(5):720-6.
101. Johansen KL, Chertow GM, Ng AV, Mulligan K, Carey S, Schoenfeld PY, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int*. 2000;57(6):2564-70.
102. Clyne N, Jogestrand T, Lins LE, Pehrsson SK. Progressive decline in renal function induces a gradual decrease in total hemoglobin and exercise capacity. *Nephron*. 1994;67(3):322-6.

103. Johansen KL, Sakkas GK, Doyle J, Shubert T, Dudley RA. Exercise counseling practices among nephrologists caring for patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):171-8.
104. Tentori F, Elder SJ, Thumma J, Pisoni RL, Bommer J, Fissell RB, et al. Physical exercise among participants in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): correlates and associated outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(9):3050-62.
105. DePaul V, Moreland J, Eager T, Clase CM. The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(6):1219-29.
106. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, Bevington A, Feehally J, Bishop NC, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(9):2121-30.
107. Garibotto G, Sofia A, Saffioti S, Bonanni A, Mannucci I, Verzola D. Amino acid and protein metabolism in the human kidney and in patients with chronic kidney disease. *Clin Nutr.* 2010;29(4):424-33.
108. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int.* 1994;46(3):830-7.
109. Yamashita AC, Sakurai K. Choice of dialyzers for HDF. *Contrib Nephrol.* 2011;168:146-52.
110. Vega A, Quiroga B, Abad S, Aragoncillo I, Arroyo D, Panizo N, et al. Albumin leakage in online hemodiafiltration, more convective transport, more losses? *Ther Apher Dial.* 2015;19(3):267-71.
111. Garibotto G, Fiorini F, Sala MR, Marchelli M, Verzola D, Rossi D, et al. Amino acid loss with polyethersulfone. *Contrib Nephrol.* 2003(138):59-67.
112. Finkelstein FO, Juergensen P, Wang S, Santacroce S, Levine M, Kotanko P, et al. Hemoglobin and plasma vitamin C levels in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2011;31(1):74-9.
113. Mydlik M, Derzsiova K, Svac J, Dlhopolcek P, Zemberova E. Peritoneal clearance and peritoneal transfer of oxalic acid, vitamin C, and vitamin B6 during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Artif Organs.* 1998;22(9):784-8.
114. Ross EA, Shah GM, Reynolds RD, Sabo A, Pichon M. Vitamin B6 requirements of patients on chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1989;36(4):702-6.
115. Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, Gearing BN, Harter HR. Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1982;21(6):862-7.
116. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):487-97.
117. Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl 5:V34-40.
118. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction in vivo. *Clin Nephrol.* 2000;53(6):452-9.
119. Lonnemann G. When good water goes bad: how it happens, clinical consequences and possible solutions. *Blood Purif.* 2004;22(1):124-9.
120. Schindler R, Beck W, Deppisch R, Aussieker M, Wilde A, Göhl H, et al. Short bacterial DNA fragments: detection in dialysate and induction of cytokines. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3207-14.
121. Ayus JC, Sheikh-Hamad D. Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(7):1314-7.
122. Allon M, Depner TA, Radeva M, Bailey J, Beddhu S, Butterly D, et al. Impact of dialysis dose and membrane on infection-related hospitalization and death: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7):1863-70.
123. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(9):2494-501.
124. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010;23(5):498-509.

125. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, Lai KB, Chung KY, Leung CB, et al. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):431-6.
126. Reyes-Bahamonde J, Raimann JG, Thijssen S, Levin NW, Kotanko P. Fluid overload and inflammation--a vicious cycle. *Semin Dial*. 2013;26(1):31-5.
127. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, Group CPDS. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2158-62.
128. Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1293-302.
129. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, et al. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1307-20.
130. Caramelo C, Alcázar R, Gallar P, Teruel JL, Velo M, Ortega O, et al. Choice of dialysis membrane does not influence the outcome of residual renal function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(6):675-7.
131. Young GA, Kopple JD, Lindholm B, Vonesh EF, De Vecchi A, Scalapogno A, et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(4):462-71.
132. Szeto CC, Lai KN, Wong TY, Law MC, Leung CB, Yu AW, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on nutritional status and patient outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(6):1056-64.
133. Cueto-Manzano AM, Espinosa A, Hernandez A, Correa-Rotter R. Peritoneal transport kinetics correlate with serum albumin but not with the overall nutritional status in CAPD patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;30(2):229-36.
134. Jones MR. Etiology of severe malnutrition: results of an international cross-sectional study in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(3):412-20.
135. Lopez-Menchero R, Miguel A, Garcia-Ramon R, Perez-Contreras J, Girbes V. Importance of residual renal function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: its influence on different parameters of renal replacement treatment. *Nephron*. 1999;83(3):219-25.
136. Maiorca R, Brunori G, Zubani R, Cancarini GC, Manili L, Camerini C, et al. Predictive value of dialysis adequacy and nutritional indices for mortality and morbidity in CAPD and HD patients. A longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(12):2295-305.
137. Termorshuizen F, Dekker FW, van Manen JG, Korevaar JC, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD)-2. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):1061-70.
138. Wang AY, Sea MM, Ip R, Law MC, Chow KM, Lui SF, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on actual dietary protein, calorie, and other nutrient intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2450-7.
139. Wang AY, Sea MM, Ip R, Law MC, Chow KM, Lui SF, et al. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on dietary micronutrient intakes in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(3):569-76.
140. Wang AY, Sanderson J, Sea MM, Wang M, Lam CW, Li PK, et al. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(4):834-41.
141. Carrero JJ, Chen J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Critical appraisal of biomarkers of dietary intake and nutritional status in patients undergoing dialysis. *Semin Dial*. 2014;27(6):586-9.
142. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Accuracy and limitations of the diagnosis of malnutrition in dialysis patients. *Semin Dial*. 2012;25(4):423-7.

143. Rothschild MA, Oratz M, Schreiber SS. Albumin synthesis. 1. *N Engl J Med*. 1972;286(14):748-57.
144. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology*. 2005;41(6):1211-9.
145. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest*. 1995;95(1):39-45.
146. Rippe B, Öberg CM. Albumin Turnover in Peritoneal and Hemodialysis. *Semin Dial*. 2016.
147. Kaysen GA, Dubin JA, Müller HG, Rosales L, Levin NW, Mitch WE, et al. Inflammation and reduced albumin synthesis associated with stable decline in serum albumin in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004;65(4):1408-15.
148. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):223-30.
149. Cano NJ. Metabolism and clinical interest of serum transthyretin (prealbumin) in dialysis patients. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(12):1313-9.
150. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr*. 1994;14:495-533.
151. Beck FK, Rosenthal TC. Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *Am Fam Physician*. 2002;65(8):1575-8.
152. Ingenbleek Y, Bernstein LH. Plasma Transthyretin as a Biomarker of Lean Body Mass and Catabolic States. *Adv Nutr*. 2015;6(5):572-80.
153. Gylling H. Cholesterol metabolism and its implications for therapeutic interventions in patients with hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract*. 2004;58(9):859-66.
154. Alphonse PA, Jones PJ. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. *Lipids*. 2016;51(5):519-36.
155. Chmielewski M, Nieweglowski T, Swierczynski J, Rutkowski B, Boguslawski W. Diurnal rhythm of cholesterol biosynthesis in experimental chronic renal failure. *Mol Cell Biochem*. 2001;228(1-2):33-7.
156. Chmielewski M, Verduijn M, Drechsler C, Lindholm B, Stenvinkel P, Rutkowski B, et al. Low cholesterol in dialysis patients--causal factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3325-31.
157. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(4):216-24.
158. Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, Walli AK, Seidel D. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(3):357-62.
159. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in infectious diseases and sepsis. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;224:483-508.
160. Selberg O, Sel S. The adjunctive value of routine biochemistry in nutritional assessment of hospitalized patients. *Clin Nutr*. 2001;20(6):477-85.
161. Canaud B, Granger Vallée A, Molinari N, Chenine L, Leray-Moragues H, Rodriguez A, et al. Creatinine index as a surrogate of lean body mass derived from urea Kt/V, pre-dialysis serum levels and anthropometric characteristics of haemodialysis patients. *PLoS One*. 2014;9(3):e93286.
162. Walther CP, Carter CW, Low CL, Williams P, Rifkin DE, Steiner RW, et al. Interdialytic creatinine change versus predialysis creatinine as indicators of nutritional status in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(2):771-6.
163. Tufan F, Yıldız A, Dogan I, Yıldız D, Sevinir Ş. Urea to creatinine ratio: a forgotten marker of poor nutritional state in patients undergoing hemodialysis treatment. *Aging Male*. 2015;18(1):49-53.
164. Marcelli D, Usvyat LA, Kotanko P, Bayh I, Canaud B, Etter M, et al. Body composition and survival in dialysis patients: results from an international cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1192-200.
165. Isoyama N, Qureshi AR, Avesani CM, Lindholm B, Bàràny P, Heimbürger O, et al. Comparative associations of muscle mass and muscle strength with mortality in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(10):1720-8.

166. Noori N, Kovesdy CP, Dukkipati R, Kim Y, Duong U, Bross R, et al. Survival predictability of lean and fat mass in men and women undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1060-70.
167. Dumlér F. Use of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for monitoring the nutritional status of dialysis patients. *ASAIO J.* 1997;43(3):256-60.
168. Carrero JJ, Avesani CM. Pros and cons of body mass index as a nutritional and risk assessment tool in dialysis patients. *Semin Dial.* 2015;28(1):48-58.
169. Gracia-Iguacel C, Qureshi AR, Avesani CM, Heimbürger O, Huang X, Lindholm B, et al. Subclinical versus overt obesity in dialysis patients: more than meets the eye. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28 Suppl 4:iv175-81.
170. Caetano C, Valente A, Oliveira T, Garagarza C. Body Composition and Mortality Predictors in Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2016;26(2):81-6.
171. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition.* 1998;14(3):296-310.
172. Chertow GM. Estimates of body composition as intermediate outcome variables: are DEXA and BIA ready for prime time? *J Ren Nutr.* 1999;9(3):138-41.
173. Chumlea WC. Anthropometric and body composition assessment in dialysis patients. *Semin Dial.* 2004;17(6):466-70.
174. López-Gómez JM. Evolution and applications of bioimpedance in managing chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2011;31(6):630-4.
175. Mulasi U, Kuchnia AJ, Cole AJ, Earthman CP. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(2):180-93.
176. Abad S, Sotomayor G, Vega A, Pérez de José A, Verdalles U, Jofré R, et al. The phase angle of the electrical impedance is a predictor of long-term survival in dialysis patients. *Nefrologia.* 2011;31(6):670-6.
177. Di-Gioia M, Gallar P, Cobo G, García-López F, Aparicio J. Body Composition Changes in Hemodialysis Patients: Implications for Prognosis. *Enliven: Nephrol Renal Stud.* 2014;1(1):001.
178. Riella MC. Nutritional evaluation of patients receiving dialysis for the management of protein-energy wasting: what is old and what is new? *J Ren Nutr.* 2013;23(3):195-8.
179. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: A review. *Journal of Renal Nutrition.* 2004;14(4):191-200.
180. Perez Vogt B, Costa Teixeira Caramori J. Are Nutritional Composed Scoring Systems and Protein-Energy Wasting Score Associated With Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients? *J Ren Nutr.* 2016;26(3):183-9.
181. Kovesdy CP. Malnutrition in Dialysis Patients--The Need for Intervention Despite Uncertain Benefits. *Semin Dial.* 2016;29(1):28-34.
182. Bossola M, Giungi S, Luciani G, Tazza L. Interventions to counteract anorexia in dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2011;21(1):16-9.
183. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 Suppl 2:ii45-87.
184. O'Sullivan DA, McCarthy JT, Kumar R, Williams AW. Improved biochemical variables, nutrient intake, and hormonal factors in slow nocturnal hemodialysis: a pilot study. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(11):1035-45.
185. Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60(4):1555-60.
186. Burrowes JD, Larive B, Cockram DB, Dwyer J, Kusek JW, McLeroy S, et al. Effects of dietary intake, appetite, and eating habits on dialysis and non-dialysis treatment days in hemodialysis patients: cross-sectional results from the HEMO study. *J Ren Nutr.* 2003;13(3):191-8.
187. Garagarza CA, Valente AT, Oliveira TS, Caetano CG. Effect of personalized nutritional counseling in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2015;19(3):412-8.
188. Martín-Del-Campo F, González-Espinoza L, Rojas-Campos E, Ruiz N, González J, Pazarín L, et al. Conventional nutritional counselling maintains nutritional status of patients on continuous ambulatory



- peritoneal dialysis in spite of systemic inflammation and decrease of residual renal function. *Nephrology (Carlton)*. 2009;14(5):493-8.
189. Akpele L, Bailey JL. Nutrition counseling impacts serum albumin levels. *J Ren Nutr*. 2004;14(3):143-8.
190. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(8):1258-64.
191. Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, Meyer KB, Zager PG, Johnson DS. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(2):276-85.
192. Beddhu S, Filipowicz R, Chen X, Neilson JL, Wei G, Huang Y, et al. Supervised oral protein supplementation during dialysis in patients with elevated C-reactive protein levels: a two phase, longitudinal, single center, open labeled study. *BMC Nephrol*. 2015;16:87.
193. Tomayko EJ, Kistler BM, Fitschen PJ, Wilund KR. Intradialytic protein supplementation reduces inflammation and improves physical function in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2015;25(3):276-83.
194. Shah AB, Shah RA, Chaudhari A, Shinde N. Therapeutic Effects of Oral Nutritional Supplements during Haemodialysis: Physician's Experience. *J Assoc Physicians India*. 2014;62(12):30-4.
195. Sezer S, Bal Z, Tural E, Uyar ME, Acar NO. Long-term oral nutrition supplementation improves outcomes in malnourished patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(8):960-5.
196. Ibrahim Alkrehshi W. Eficacia de suplementación oral intradiálisis. 2013.
197. Lacson E, Jr., Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(4):591-600.
198. Scott MK, Shah NA, Vilay AM, Thomas J, 3rd, Kraus MA, Mueller BA. Effects of peridialytic oral supplements on nutritional status and quality of life in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2009;19(2):145-52.
199. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int*. 2002;62(3):1054-9.
200. Sohrabi Z, Eftekhari MH, Eskandari MH, Rezaianzadeh A, Sagheb MM. Intradialytic Oral Protein Supplementation and Nutritional and Inflammation Outcomes in Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):122-30.
201. Hristea D, Deschamps T, Paris A, Lefrancois G, Collet V, Savoiu C, et al. Combining intradialytic exercise and nutritional supplementation in malnourished older hemodialysis patients: Towards better quality of life and autonomy. Results from the pilot randomized ACTINUT trial. *Nephrology (Carlton)*. 2016.
202. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Lee ML, Dukkipati R, Bross R, Jing J, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Nutrition in Hypoalbuminemic Dialysis Patients (AIONID) study: results of the pilot-feasibility, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(4):247-57.
203. Dong J, Sundell MB, Pupim LB, Wu P, Shintani A, Ikizler TA. The effect of resistance exercise to augment long-term benefits of intradialytic oral nutritional supplementation in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2011;21(2):149-59.
204. Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr*. 2009;28(4):401-14.
205. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
206. Smolle KH, Kaufmann P, Holzer H, Druml W. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished patients on chronic haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(8):1411-6.
207. Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3149-57.

208. Cano NJ, Fouque D, Roth H, Aparicio M, Azar R, Canaud B, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2583-91.
209. Ruperto M, Sánchez-Muniz FJ, Barril G. A clinical approach to the nutritional care process in protein-energy wasting hemodialysis patients. *Nutr Hosp*. 2014;29(4):735-50.
210. Memmer D. Implementation and practical application of the nutrition care process in the dialysis unit. *J Ren Nutr*. 2013;23(1):65-73.
211. Lacey K, Pritchett E. Nutrition Care Process and Model: ADA adopts road map to quality care and outcomes management. *J Am Diet Assoc*. 2003;103(8):1061-72.
212. Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J*. 2015;8(6):753-65.
213. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD003236.
214. Wynne K, Giannitsopoulou K, Small CJ, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, et al. Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2111-8.
215. Ashby DR, Ford HE, Wynne KJ, Wren AM, Murphy KG, Busbridge M, et al. Sustained appetite improvement in malnourished dialysis patients by daily ghrelin treatment. *Kidney Int*. 2009;76(2):199-206.
216. Aguilera A, Cirugeda A, Amair R, Sansone G, Alegre L, Codoceo R, et al. Ghrelin plasma levels and appetite in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*. 2004;20:194-9.
217. Wazny LD, Nadurak S, Orsulak C, Giles-Smith L, Tangri N. The Efficacy and Safety of Megestrol Acetate in Protein-Energy Wasting due to Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *J Ren Nutr*. 2016;26(3):168-76.
218. Madrid Cd. Hospital Severo Ochoa [Available from: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1151592776647&language=es&pagename=HospitalSeveroOchoa%2FPage%2FHSEV\\_pintarContenidoFinal](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1151592776647&language=es&pagename=HospitalSeveroOchoa%2FPage%2FHSEV_pintarContenidoFinal)].
219. Leganés Ad. Estructura de la población. Distribución por edad y sexo 2016 [Available from: <http://www.leganes.org/portal/Estadisticas/A/A2.pdf>].
220. Fuenlabrada Ad. Estructura de la población por edad y sexo 2016 [Available from: [http://ayto-fuenlabrada.es/recursos/doc/SC/Estadisticas\\_y\\_territorio/39594\\_201201201613283.pdf](http://ayto-fuenlabrada.es/recursos/doc/SC/Estadisticas_y_territorio/39594_201201201613283.pdf)].
221. Medica N. ProtePlus NM [Available from: <http://nutricionmedica.com/portfolio-view/proteplus-nm>].
222. GmbH FMCD. BCM - Body Composition Monitor [Available from: <http://www.bcm-fresenius.com>].
223. Ikizler TA. Effects of hemodialysis on protein metabolism. *J Ren Nutr*. 2005;15(1):39-43.
224. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH, et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(7):369-84.
225. Kalantar-Zadeh K, Braglia A, Chow J, Kwon O, Kuwae N, Colman S, et al. An anti-inflammatory and antioxidant nutritional supplement for hypoalbuminemic hemodialysis patients: a pilot/feasibility study. *J Ren Nutr*. 2005;15(3):318-31.
226. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA. Let them eat during dialysis: an overlooked opportunity to improve outcomes in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2013;23(3):157-63.
227. Wang J, Streja E, Rhee CM, Soohoo M, Feng M, Brunelli SM, et al. Lean Body Mass and Survival in Hemodialysis Patients and the Roles of Race and Ethnicity. *J Ren Nutr*. 2016;26(1):26-37.
228. Quaschnig T, Krane V, Metzger T, Wanner C. Abnormalities in uremic lipoprotein metabolism and its impact on cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(4 Suppl 1):S14-9.
229. Carvalho LK, Barreto Silva MI, da Silva Vale B, Bregman R, Martucci RB, Carrero JJ, et al. Annual variation in body fat is associated with systemic inflammation in chronic kidney disease patients Stages 3 and 4: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(4):1423-8.
230. Wu Z, Satterfield MC, Bazer FW, Wu G. Regulation of brown adipose tissue development and white fat reduction by L-arginine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(6):529-38.

231. Oguz Y, Bulucu F, Vural A. Oral and parenteral essential amino acid therapy in malnourished hemodialysis patients. *Nephron*. 2001;89(2):224-7.
232. Franch HA. Nutrition and muscle catabolism in maintenance hemodialysis: does feeding make muscle cells selective self-eaters? *J Ren Nutr*. 2009;19(1):86-90.
233. Wolfe RR. Effects of amino acid intake on anabolic processes. *Can J Appl Physiol*. 2001;26 Suppl:S220-7.
234. Gama-Axelsson T, Heimbürger O, Stenvinkel P, Bárány P, Lindholm B, Qureshi AR. Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(9):1446-53.
235. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney Int*. 2014;86(3):489-96.

## 10 ANEXOS

Trabajos originales publicados durante el período de Doctorado dentro de una línea de investigación en valoración nutricional y composición corporal de los pacientes en hemodiálisis.

1. Clinical determinants of reduced physical activity in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Determinantes clínicos de actividad física reducida en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal*. J Nephrol. 2014
2. Hypogonadism associated with muscle atrophy, physical inactivity and ESA hyporesponsiveness in men undergoing haemodialysis. *Hipogonadismo asociado a atrofia muscular, inactividad física e hiposensibilidad a FEE en varones sometidos a hemodiálisis*. Revista Nefrología 2016. Artículo en prensa.

# Clinical determinants of reduced physical activity in hemodialysis and peritoneal dialysis patients

Gabriela Cobo · Paloma Gallar · Thiane Gama-Axelsson · Cristina Di Gioia · Abdul Rashid Qureshi · Rosa Camacho · Ana Vigil · Olof Heimbürger · Olimpia Ortega · Isabel Rodriguez · Juan Carlos Herrero · Peter Bárány · Bengt Lindholm · Peter Stenvinkel · Juan Jesús Carrero

Received: 14 August 2014 / Accepted: 26 November 2014  
© Italian Society of Nephrology 2014

## Abstract

**Objectives** The phenotype associated to reduced physical activity (PA) in dialysis patients is poorly documented. We here evaluate weekly PA in two independent cohorts.

**Methods** Cross-sectional study with PA assessed by the number of steps/day measured by pedometer in two cohorts of prevalent dialysis patients: (1) peritoneal dialysis (PD) patients ( $n = 64$ ;  $62 \pm 14$  years; 70 % men) from Stockholm, Sweden using the pedometer for 7 consecutive days; (2) hemodialysis (HD) patients ( $n = 78$ ;  $63 \pm 12$  years; 65 % men) from a single center in Madrid, Spain using the pedometer for 6 consecutive days: 2 HD days, 2 non-HD midweek days and 2 non-HD weekend days. In both cohorts, comorbidities, body composition, nutritional status, and related biomarkers were assessed. Cohorts were not merged; instead data were analyzed separately serving as reciprocal replication analyses.

**Results** Most patients (63 % of PD and 71 % of HD) were considered sedentary ( $<5,000$  steps/day). PD patients had on average  $4,839 \pm 3,313$  steps/day. HD patients had  $3,767 \pm 3,370$  steps/day on HD-free days, but fewer steps/day on HD days ( $2,274 \pm 2,048$  steps/day;  $p < 0.0001$ ). In both cohorts, and across increasing PA tertiles, patients were younger and had less comorbidities. Higher PA was

also accompanied by better nutritional status (depicted by albumin, pre-albumin, creatinine and normalized protein catabolic rate in HD, and by albumin and subjective global assessment [SGA] in PD), higher lean body mass, and lower fat body mass (bioimpedance and/or dual-energy X-ray absorptiometry [DEXA]). Higher levels of PA were accompanied by lower levels of C-reactive protein in PD. Age and lean body mass were the strongest multivariate predictors of PA in both cohorts.

**Conclusion** There is a high prevalence of sedentary behavior in dialysis patients. Better physical activity was consistently associated with younger age, lower presence of comorbidities and better nutritional status. Pedometers represent a simple and inexpensive tool to objectively evaluate physical activity in this patient population.

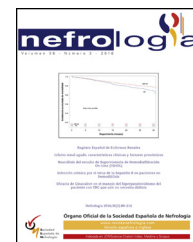
**Keywords** Physical activity · Body composition · Pedometer · Dialysis

## Introduction

Whereas mortality risk factors such as inflammation, mineral and bone disorders and protein-energy wasting (PEW) have been thoroughly investigated in chronic kidney disease (CKD), including dialysis patients, the role of physical activity/inactivity-an important issue for public health-has in general received less attention in studies on CKD patients. It is well established that a sedentary lifestyle is associated, inter alia, with high prevalence of cardiovascular events and increased mortality [1] while regular physical activity, even in small doses, bestows substantial health benefits [2]. Several of these known benefits, i.e. better control of diabetes and blood pressure [3], improved heart rate variability, and reduction in

G. Cobo · P. Gallar · C. Di Gioia · R. Camacho · A. Vigil · O. Ortega · I. Rodriguez · J. C. Herrero  
Department of Nephrology, Severo Ochoa Hospital, Leganes, Madrid, Spain

T. Gama-Axelsson · A. R. Qureshi · O. Heimbürger · P. Bárány · B. Lindholm · P. Stenvinkel · J. J. Carrero (✉)  
Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum CLINTEC, Karolinska Institutet, M99 Karolinska University Hospital Huddinge, SE-14186 Stockholm, Sweden  
e-mail: juan.jesus.carrero@ki.se



## Original article

# Hypogonadism associated with muscle atrophy, physical inactivity and ESA hyporesponsiveness in men undergoing haemodialysis

Gabriela Cobo<sup>a,b,\*</sup>, Paloma Gallar<sup>a</sup>, Cristina Di Gioia<sup>a</sup>, Concepción García Lacalle<sup>c</sup>, Rosa Camacho<sup>a</sup>, Isabel Rodríguez<sup>a</sup>, Olimpia Ortega<sup>a</sup>, Carmen Mon<sup>a</sup>, Ana Vigil<sup>a</sup>, Bengt Lindholm<sup>b</sup>, Juan Jesús Carrero<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Nephrology, Hospital Severo Ochoa, Leganes, Madrid, Spain

<sup>b</sup> Divisions of Renal Medicine and Baxter Novum, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>c</sup> Department of Biochemistry, Hospital Severo Ochoa, Leganes, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 22 September 2015

Accepted 28 April 2016

Available online xxx

### Keywords:

Haemodialysis

Physical activity

Testosterone

## ABSTRACT

**Background:** Testosterone deficiency (hypogonadism) is common among men undergoing haemodialysis, but its clinical implications are not well characterized. Testosterone is an anabolic hormone that induces erythrocytosis and muscle synthesis. We hypothesized that testosterone deficiency would be associated with low muscle mass, physical inactivity and higher dosages of erythropoietin-stimulating agents (ESA).

**Methods:** Single-center cross-sectional study of 57 male haemodialysis patients. None of the patients was undergoing testosterone replacement therapy. Total testosterone was measured in serum. Body composition (by bioelectrical impedance analysis) and physical activity (by the use of pedometers) were assessed. Patients with testosterone levels below the normal range were considered hypogonadal.

**Results:** Mean testosterone level was  $321 \pm 146$  ng/dL; 20 patients (35%) were hypogonadal. Hypogonadal patients were older and had lower mean arterial blood pressure, higher interleukin-6 levels, lower lean body mass and higher fat body mass. A negative association between testosterone and normalized ESA dose was found in uni- and multivariate regression analyses. Testosterone levels directly correlated with lean body mass regardless of confounders. Hypogonadal patients had lower physical activity than their counterparts [ $2753 \pm 1784$  vs.  $4291 \pm 3225$  steps/day ( $p = 0.04$ )]. The relationship between testosterone and physical activity was independent of age, comorbidities and inflammatory markers, but dependent on the proportion of muscle mass.

**Conclusion:** Hypogonadism is common in our male haemodialysis population and is associated with higher ESA doses, reduced muscle mass and lower physical activity. The link

\* Corresponding author.

E-mail address: [gabriela.cobo@ki.se](mailto:gabriela.cobo@ki.se) (G. Cobo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.04.009>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).